

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 9 月 12 日 (12.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/070486 A1

(51) 国際特許分類: C07D 215/28,  
215/48, 215/50, 235/10, 235/08, 417/04, 417/06, 413/04,  
413/14, 491/04, 491/048, 487/04, 513/04, 495/04, A61K  
31/4184, 31/427, 31/4245, 31/422, 31/433, 31/428,  
31/437, 31/4709, 31/506, 31/47, 31/4353, 31/519, 31/498,  
31/4188, 31/424, 31/429, 31/4375, 31/5025, 31/5383,  
31/542, A61P 43/00, 31/12, 31/18

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01778

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 27 日 (27.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-057037 2001 年 3 月 1 日 (01.03.2001) JP  
特願2001-243530 2001 年 8 月 10 日 (10.08.2001) JP  
特願2001-395022  
2001 年 12 月 26 日 (26.12.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野  
義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町 3 丁目 1 番 8 号  
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 富士 雅弘  
(FUJI, Masahiro) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福  
島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内

Osaka (JP). 三神山 秀勲 (MIKAMIYAMA, Hidenori)  
[JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目  
1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 村井  
均 (MURAI, Hitoshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪  
市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会  
社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃 . 外 (YAMAUCHI, Hideaki et al.);  
〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番  
4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

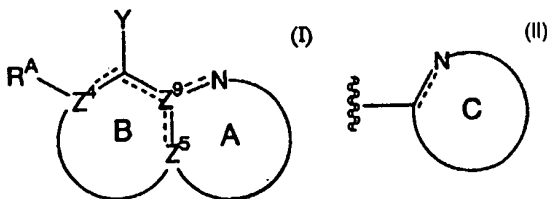
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROARYL COMPOUNDS HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

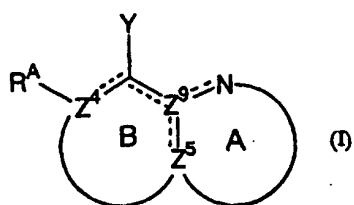
(54) 発明の名称: HIV インテグラーゼ阻害活性を有する含窒素芳香族複素環化合物



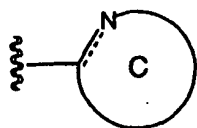


(57) 要約:

式 (I) :



(式中、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>及びZ<sup>9</sup>はそれぞれ独立して炭素原子又は窒素原子；Yはヒドロキシ、メルカプト又はアミノ；R<sup>A</sup>は式：



(式中、C環は含窒素芳香族複素環)で示される基等)で示される化合物にインテグラーゼ阻害活性を見出した。

## 明細書

## H I V インテグラーゼ阻害活性を有する含窒素芳香族複素環化合物

## 5 技術分野

本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、H I V インテグラーゼ阻害活性を有する含窒素芳香族複素環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗H I V薬に関する。

## 10 背景技術

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency virus, 以下H I Vと略す) は、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome, 以下エイズと略す) の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤 (A Z T、3 T C等) とプロテアーゼ阻害剤 (インディナビル等) が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗H I V薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている (Balzarini, J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157.)。現在、抗H I V薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗H I V薬の開発が要望されている。

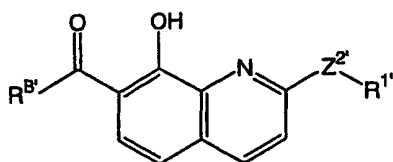
最近報告されたインテグラーゼ阻害剤としては、例えば、WO 99/50245、WO 99/62520、WO 99/62897、WO 99/62513、WO 00/39086、WO 01/00578に記載の1, 3-ジオキソブタン酸

類、1, 3-プロパンジオン類等がある。

なお、本発明化合物に近い構造の化合物としては、Chem. Pharm. Bull. 42(3) 560-569 (1994)に、抗血小板剤であるベンズイミダゾール誘導体が開示されている。

- 5 また、W098/45269、J. Med. Chem. 2000, 43, 1533-1540 には、HIV インテグラーゼ阻害作用を有する化合物として、

式：



- 10 (式中、 $R^{B'}$  はヒドロキシ又はアルコキシであり、 $Z^{2'}$  はアルキレン又はアルケニレンであり、 $R^{1'}$  は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである) で示される化合物が開示されている。

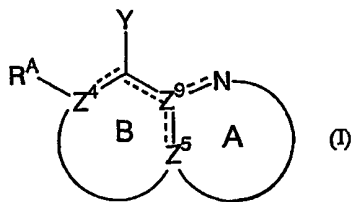
また、US 3113135 には、5-ベンジル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリン及び 5-フェニル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリンが開示されている。

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

15

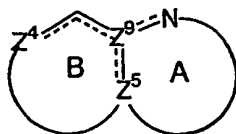
#### 発明の開示

本発明者らは鋭意、研究した結果、新規な含窒素芳香族複素環化合物、すなわち式 (I)：



- 20 (式中、

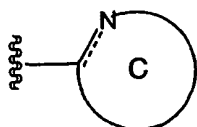




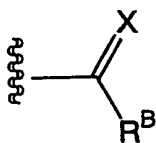
は縮合した含窒素複素環（A環は含窒素複素環；B環は炭素環又は複素環；Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>及びZ<sup>9</sup>はそれぞれ独立して炭素原子又は窒素原子）；

Yはヒドロキシ、メルカプト又はアミノ；

5 R<sup>A</sup>は式：



（式中、C環は含窒素芳香族複素環）で示される基又は式：



（式中、Xは酸素原子、硫黄原子又はNH；R<sup>B</sup>は水素又は置換基群Aから選択さ

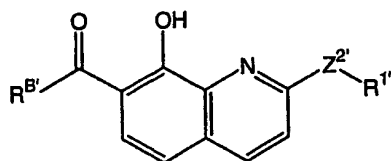
10 れる基）で示される基であり；かつ、

A環、B環又はR<sup>A</sup>の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ；R<sup>2</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル）で示される基で置換され；さらに、

A環、B環又はR<sup>A</sup>が、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は前記と同意義）で示される基で置換されている位置以外の位置で1～6個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。なお、破線は結合の存在又は不存在を表わし、隣接する破線が共に結合の存在を表わす場合はない。

5 但し、

式：



（式中、R<sup>B'</sup>はヒドロキシ又はアルコキシであり、Z<sup>2'</sup>はアルキレン又はアルケニレンであり、R<sup>1'</sup>は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである）で示される化合物、5-ベンジル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリン及び5-フェニル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリンを除く。）で示される化合物（以下、「本発明化合物」という）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物が、インテグラーゼの阻害活性を有することを見出した。

15 さらに、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、抗ウイルス薬、抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1（Human T cell leukemia virus type 1：ヒトT細胞白血病ウイルス1型）薬、抗FIV（Feline immunodeficiency virus：ネコエイズウイルス）薬、抗SIV（Simian immunodeficiency virus：サルエイズウイルス）薬、特に抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

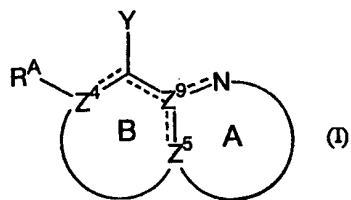
20 本発明は、本発明化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、抗ウイルス薬、抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤、抗HIV用合剤を提供するものであるが、これらは、抗HIV薬としてのみならず、抗AIDS薬、すなわち、エイズおよびその関連臨床的症状、例えばエイズ関連合併症（ARC）、進行性全身化リンパ節症

(PGL)、カポジ肉種、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者におけるものを含めた抗 HIV 抗体陽性および HIV 陽性症状の治療に特に有用である。

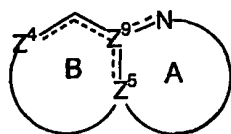
5

即ち、本発明は、

(1) 式 (I) :



(式中、

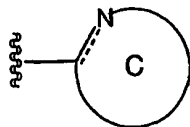


10

は縮合した含窒素複素環 (A 環は含窒素複素環 ; B 環は炭素環又は複素環 ; Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup> 及び Z<sup>9</sup> はそれぞれ独立して炭素原子又は窒素原子) ;

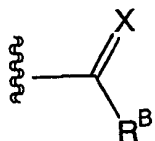
Y はヒドロキシ、メルカプト又はアミノ ;

R<sup>A</sup> は式 :



15

(式中、C 環は含窒素芳香族複素環) で示される基又は式 :



(式中、X は酸素原子、硫黄原子又は NH ; R<sup>B</sup> は水素又は置換基群 A から選択さ

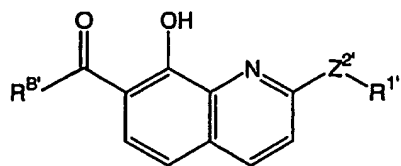
れる基)で示される基であり;かつ、

A環、B環又は $R^A$ の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン;  $Z^2$ は単結合、置換されていてもよいアルキレン、  
5 置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ;  $R^2$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール;  $R^1$ は置  
10 換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基で置換され;さらに、

A環、B環又は $R^A$ が、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は前記と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置で1~6  
15 個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。なお、破線は結合の存在又は不存在を表わし、隣接する破線が共に結合の存在を表わす場合はない。

但し、

式:



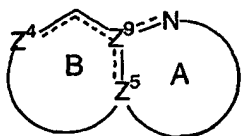
20 (式中、 $R^{B'}$ はヒドロキシ又はアルコキシであり、 $Z^{2'}$ はアルキレン又はアルケニレンであり、 $R^{1'}$ は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである)で示される化合物、5-ベンジル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリン及び5-フェニル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリンを除く。

置換基群Aは、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、置換  
25

- 5 されていてもよいアルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されてい  
 てもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロア  
 ルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキ  
 ソ、チオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、ア  
 10 ジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されてい  
 てもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカ  
 ルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されてい  
 てもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよ  
 いヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘ  
 15 テロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい  
 ヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていても  
 よいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されて  
 いてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置  
 換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキ  
 20 シアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されて  
 いてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオア  
 ルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテ  
 ロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換さ  
 れていてもよいヘテロアラルキルスルホニルからなる群。)で示される化合物、  
 そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

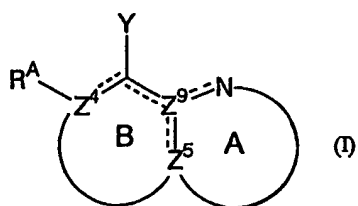
(2)  $Z^9$ に隣接するA環上の窒素原子が、隣接する一方の原子と二重結合  
 で結ばれ、他方の原子と単結合で結ばれている上記(1)記載の化合物、そのプ  
 ロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(3)

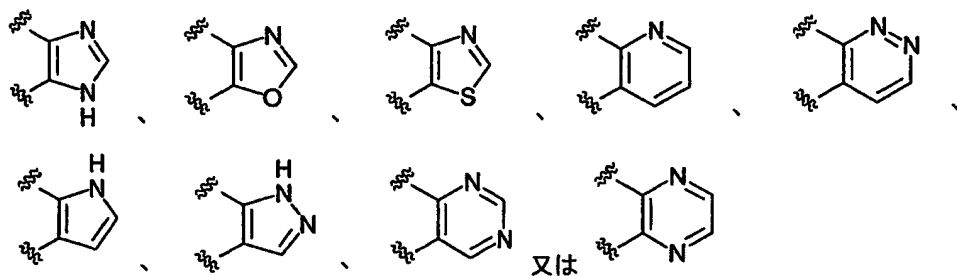


(式中、A環、B環、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>及びZ<sup>9</sup>は上記(1)と同意義)が縮合した含窒素芳香族複素環である上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

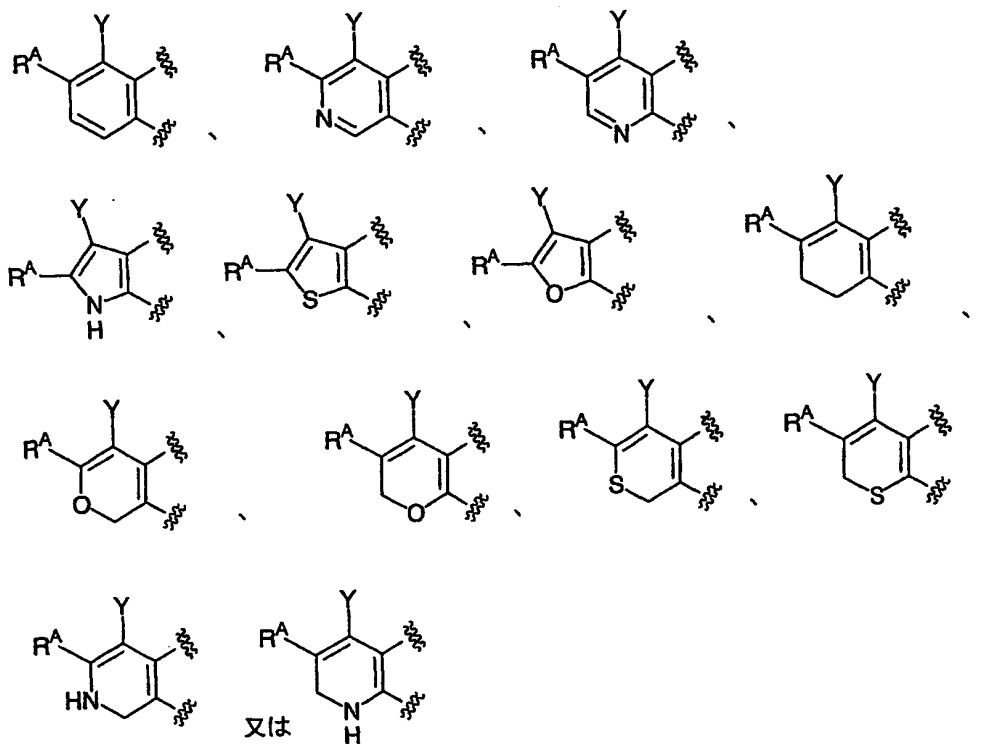
(4)



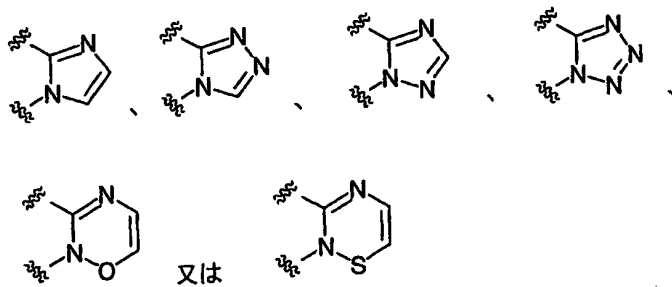
(式中、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>、Z<sup>9</sup>、Y及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義)のA環部分が式：



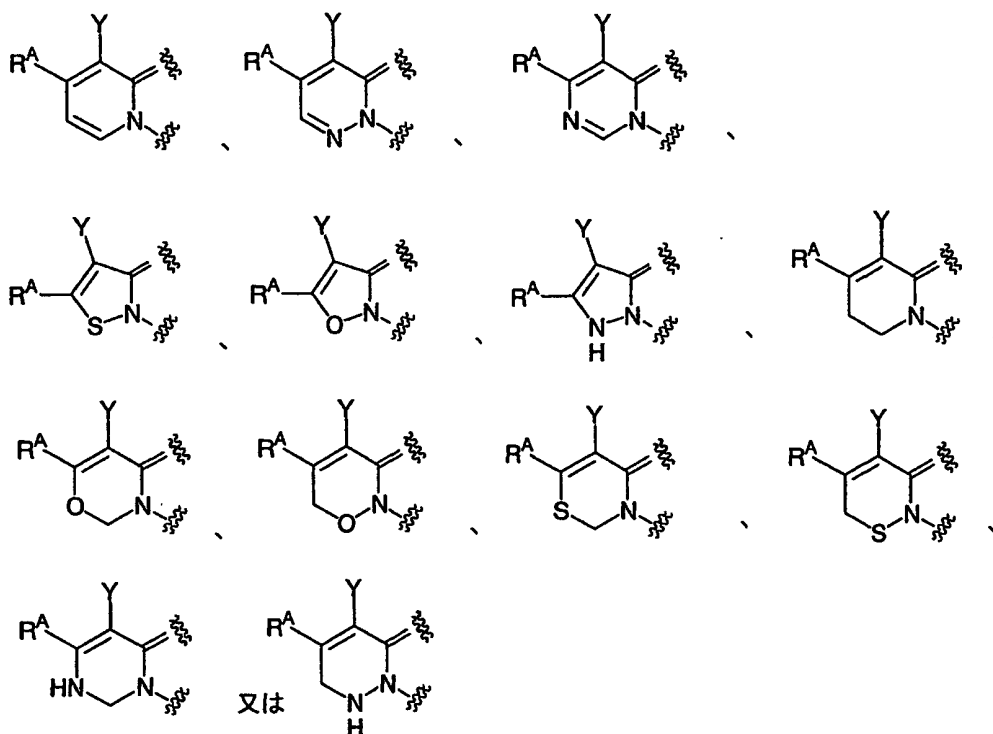
で示されるものであり、かつB環部分が式：



(式中、Y及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義)で示されるものであるか、A環部分が式：

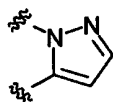


5 で示されるものであり、かつB環部分が式：

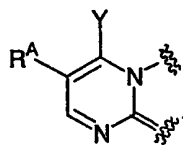


(式中、 $Y$ 及び $R^A$ は上記(1)と同意義)で示されるものであるか、又は

A環部分が式：



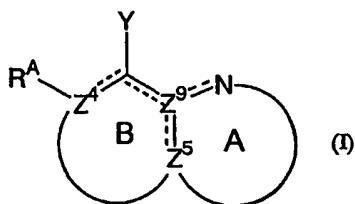
5 であり、かつB環部分が式：



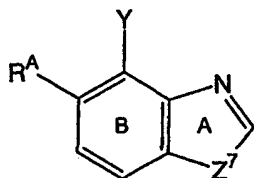
(式中、 $Y$ 及び $R^A$ は請求項1と同意義)で示されるものである上記(1)記載の化合物(A環、B環又は $R^A$ のいずれかは、上記(1)同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基  
10 で置換されており、残りの部分が置換基群Aから選択される基で置換されているもよい)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(5)





(式中、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、Y及び $R^A$ は上記(1)と同意義)が式：



(式中、Y及び $R^A$ は上記(1)と同意義； $Z^7$ は酸素原子、硫黄原子、 $-CH=$   
 5  $CH-$ 又は $NH$ )で示されるものである上記(4)記載の化合物(A環、B環又は $R^A$ のいずれかは、上記(1)同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されており、残りの部分が置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

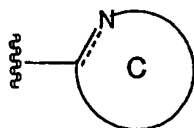
- 10 (6) 置換基群Aから選択される基が、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコシアルキル、シクロアルキル、
- 15 シクロアルケニル、オキソ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、アジド、シアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオ
- 20

キシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル又は置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルである上記（１）～（５）のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

（７） 置換基群 A から選択される基が、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアミノ、シアノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル又は置換されていてもよいアリールオキシアルキルである上記（６）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

（８） 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ は単結合又はアルキレン； $Z^3$ は単結合； $Z^2$ は置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、 $-S-$ 又は $-O-$ ； $R^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキル）で示される基である上記（１）～（７）のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

（９）  $R^A$ が式：



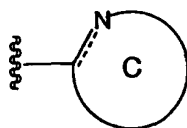
（式中、C環は上記（１）と同意義）で示される基である上記（１）～（８）の

いずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

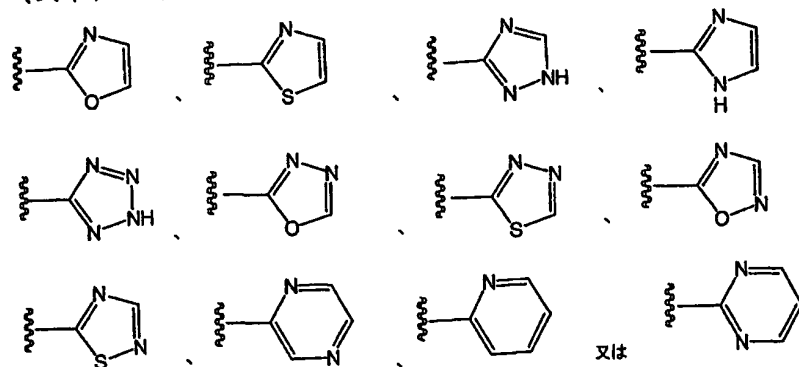
- (10) C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子である上記(9)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

- (11) C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子である上記(10)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(12) 式：



(式中、C環は上記(1)と同意義)で示される基が式：



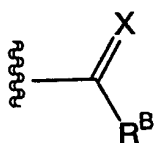
15

で示される基である上記(9)記載の化合物(A環、B環又はC環のいずれかは、上記(1)同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されており、残りの部分が置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい)、そのプロドラッグ、それらの製薬

- 20 上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(13) C環が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義）で示される基で置換された上記(9)～(12)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

5 (14)  $R^A$ が式：



(式中、 $X$ 及び $R^B$ は上記(1)と同意義)で示される基である上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物(A環、B環又は $R^B$ のいずれかは、上記(1)同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されており、残りの部分が置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

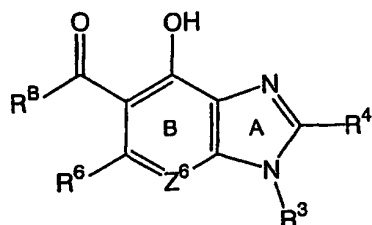
(15)  $X$ が酸素原子であり、 $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいアリールである上記(14)記載の化合物(A環、B環又は $R^B$ のいずれかは、上記(1)同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示されるで置換されており、残りの部分が置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

20 (16)  $R^B$ が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換された上記(14)又は(15)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(17) A環又はB環が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換された上記(1)～(1

6) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

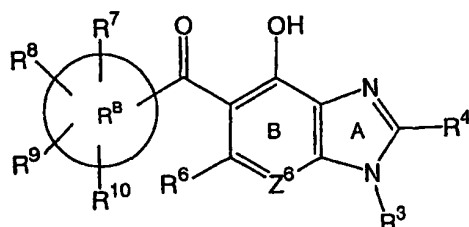
(18) 式:



- 5 (式中、 $R^B$ は水素又は置換基群Aから選択される基であり、 $Z^6$ は $=C(-R^5)$ 又は $=N-$ であり、 $R^3 \sim R^6$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、
- 10

- (19)  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ヘテロサイクル、ヘテロアリール又はアリールであり、 $Z^6$ が $=C(-R^5)-$ であり、 $R^3 \sim R^6$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ は単結合、アルキレン又はアルケニレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール (置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド))で示される基であり、残りがハロゲンで置換されていてもよいアルキル、水素、ハロゲン又はアルキルである上記(18)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、
- 15

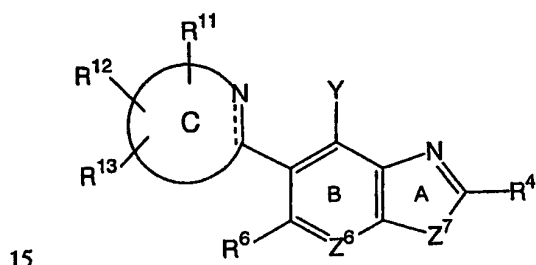
- 20 (20) 式:



(式中、 $R^B$ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロサイクルであり、 $Z^6$ は $=C(-R^5)-$ 又は $=N-$ であり、 $R^3 \sim R^{10}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(21)  $R^B$ がヘテロアリールであり、 $Z^6$ が $=C(-R^5)-$ であり、 $R^3 \sim R^{10}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド))で示される基であり、残りが水素、アルキル又はハロゲンである上記(20)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(22) 式：

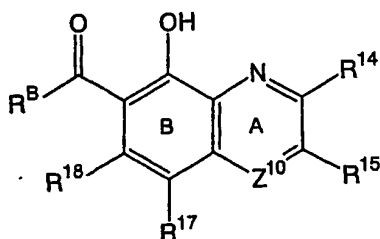


(式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、Yはヒドロキシ又はメルカプトであり、 $Z^6$ は $=C(-R^5)-$ 又は $=N-$ であり、 $Z^7$ は $-N(-R^3)-$ 、 $-S-$ 又は $-O-$ であり、 $R^3 \sim R^6$ 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求項1と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(23) C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、

チアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、  
 イミダゾール-2-イル又はピリミジン-2-イルであり、 $Z^6$ が $=C(-R^5)-$ 又は  
 $=N-$ であり、 $Z^7$ が $-N(-R^3)-$ 、 $-S-$ 又は $-O-$ であり、 $R^3 \sim R^6$ 及び  
 $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$   
 5  $^1$ は単結合又はアルキレン、 $Z^2$ は単結合、アリールで置換されていてもよいアル  
 キレン、アルケニレン、 $-O-$ 又は $-NH-$ 、 $Z^3$ は単結合、 $R^1$ は置換されてい  
 てもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロア  
 ルキル及び／又はアジド）、置換されていてもよいヘテロアリール（置換基とし  
 ては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド）又は  
 10 置換されていてもよいシクロアルキル（置換基としては、アルキル、ハロゲン、  
 アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド）である）で示される基であり、残  
 りが水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、ハロゲ  
 ン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、置換されて  
 いてもよいカルバモイル（置換基としてはアルキル）、アルケニルオキシ及び／  
 15 又はフタルイミド）、ハロゲンで置換されていてもよいアラルキル、ハロゲンで  
 置換されていてもよいアリール、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、  
 アシルで置換されていてもよいアミノ又はアルキルチオである上記（22）記載  
 の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和  
 物、

20 (24) 式：



（式中、 $R^B$ は水素又は置換基群Aから選択される基であり、 $Z^{10}$ は $-C(-R^1$   
 $^6)=$ 又は $-N=$ であり、 $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1$   
 $-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記（1）と同意義）で示さ

れる基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(25)  $R^{15}$ が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び  
5  $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基である上記(24)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(26)  $R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノである上記(24)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶  
10 媒和物、

(27)  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、 $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、  
15 アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド))で示される基であり、残りが水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アルコキシカルボニル及び/又はカルボキシ)、置換されていてもよいアルケニル(置換基としては、アルコキシカルボニル及び/又はカルボキシ)、アリール、ハロゲンで置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ  
20 又はホルミルである上記(24)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(28)  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アルコキシ及び/又は置換されていてもよいアミノ)、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、シクロアルキル  
25 又は置換されていてもよいアミノ(置換基としては、アルキル及び/又はアルコキシ)であり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノであり、 $R^{15}$ 及び



$R^{16}$ のいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、他方が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $R^{17}$ が水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル（置換基としては、アルキル及び／又はアルキレン））、置換されていてもよいアルケニル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル）、置換されていてもよいカルバモイル（置換基としては、アルキル、アルキレン、アルコキシアルキル、アラ

5    アルキル、アリール及び／又はヘテロアリール）、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はホルミルであり、 $R^{18}$ が水素、アルキル又はハロゲンである上記（24）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩

10    又はそれらの溶媒和物、

（29）  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシ及び／又は置換されていてもよいアミノ）、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は置換されていてもよいアミノ（置換基としては、アルキル及び／又はアルコキシ）であり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノであり、 $R^{15}$ が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$

20    及び $R^{18}$ がそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル（置換基としては、

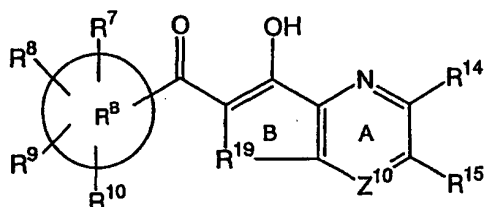
25

アルキル及び／又はアルキレン)、置換されていてもよいアルケニル(置換基としては、アルコシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル)、置換されていてもよいカルバモイル(置換基としては、アルキル、アルキレン、アルコシアルキル、アラルキル、アリール及び／又はヘテロ  
5 アリール)、アルコシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はホルミルである上記(24)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(30)  $R^B$ がヒドロキシ又はアルコキシであり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、  
10 ハロゲンであり、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ のいずれか一つが式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド))で示される基であり、他方が水素、アルキル又はハロゲンであり、  
 $R^{17}$ が水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アル  
15 コシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル)、置換されていてもよいアルケニル(置換基としては、アルコシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル)、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ又はホルミルであり、 $R^{18}$ が水素、アルキル又はハロゲンである上記(24)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容さ  
20 れる塩又はそれらの溶媒和物、

(31)  $R^{17}$ が置換されていてもよいカルバモイルである上記(24)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

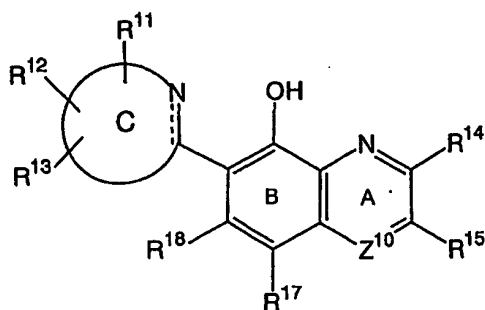
(32) 式:



(式中、 $R^B$ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロサイクルであり、 $Z^{10}$ は $-C(-R^{16})=$ 又は $-N=$ であり、 $R^{19}$ は $-O-$ 、 $-C(-R^{17})=C(-R^{18})-$ 又は $-CH(-R^{17})-CH(-R^{18})-$ であり、 $R^7 \sim R^{10}$ 及び $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つは、式：  
 5  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

10 (33)  $R^B$ がヘテロアリールであり、 $R^7 \sim R^{10}$ 及び $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン又は $-S-$ 、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド))で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである上記(32)記載  
 15 の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(34) 式：



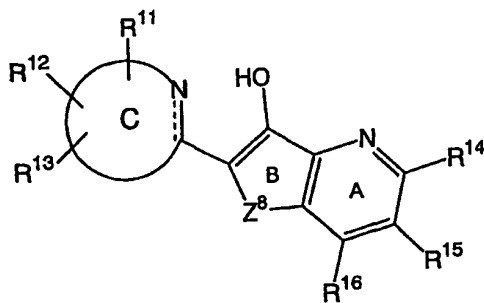
(式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、 $Z^{10}$ は $-C(-R^{16})=$ 又は $-N=$

であり、 $R^{11} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$   
 (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求項1と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上記(1)記載  
 の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和

5 物、

(35) C環がピリミジン-2-イル、ピリジン-2-イル、1,3,4-オキサジア  
 ゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、チアゾール-2-イル又はイミダゾ  
 ール-2-イルであり、 $R^{11} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-$   
 $Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されてい  
 10 てもよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロア  
 ルキル及び/又はアジド))で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はア  
 ルキルである上記(34)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許  
 容される塩又はそれらの溶媒和物、

(36) 式：



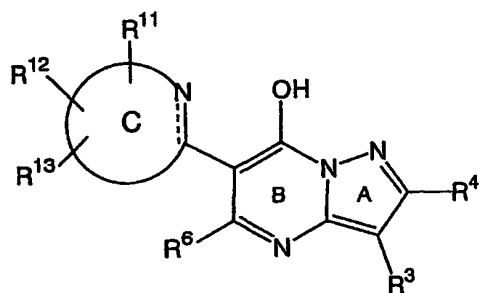
15

(式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、 $Z^8$ は $-O-$ 、 $-N(-R^{17})-$ 又  
 は $-S-$ であり； $R^{11} \sim R^{17}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-$   
 $Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基  
 であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上  
 20 記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそ  
 れらの溶媒和物、

(37) C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イル又は1,3,4-チアジアゾー

ル-2-イルであり、 $Z^8$ が-O-であり、 $R^{11} \sim R^{17}$ の少なくともいずれか一つ  
 が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、  
 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、ア  
 ルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残り  
 5 ハロゲン又はアルキルである上記（36）記載の化合物、そのプロドラッグ、そ  
 れらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

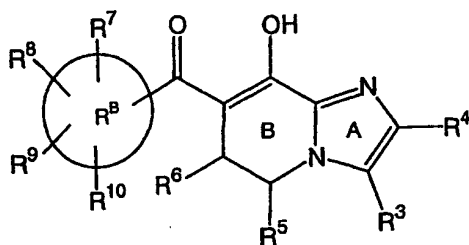
（38） 式：



（式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少  
 10 なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$   
 及び $R^1$ は上記（1）と同意義）で示される基であり、残りは、水素又は置換基群  
 Aから選択される基である。）で示される上記（1）記載の化合物、そのプロド  
 ラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

（39） C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イルであり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$   
 15 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、  
 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置  
 換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジ  
 ド））で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである上記（3  
 8）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれら  
 20 の溶媒和物、

（40） 式：



(式中、 $R^B$ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロサイクルであり、 $R^3 \sim R^{10}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(41) 上記(1)～(40)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物、

(42) 酵素阻害剤である上記(41)記載の医薬組成物、

(43) 核酸関連酵素阻害剤である上記(42)記載の医薬組成物、

(44) HIVインテグラーゼ阻害剤である上記(43)記載の医薬組成物、

(45) 抗HIV剤である上記(41)記載の医薬組成物、

(46) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である上記(41)記載の医薬組成物、

(47) 上記(44)記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる抗HIV用合剤、

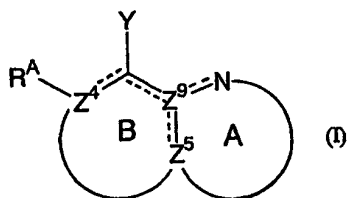
(48) 逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上昇させる活性を有する上記(44)記載の医薬組成物、

(49) 上記(41)記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法、

(50) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療用の医薬組成物を製造するための上記(1)～(40)のいずれかに記載の化合物の使用、に関する。

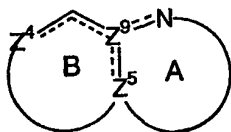
5 以下に本発明を詳しく説明する。

式(I) :



(式中、A環、B環、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>、Z<sup>9</sup>、Y及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義)で示される化合物の特徴としては、以下の点が挙げられる。

10 1)



(式中、A環、B環、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>及びZ<sup>9</sup>は上記(1)と同意義)が縮合した含窒素複素環である点、

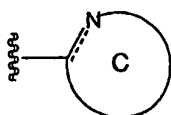
2) A環が、Z<sup>9</sup>の隣接部位に窒素原子を環の構成原子として有する点、

15 3) B環が、Z<sup>9</sup>の隣接部位にYを置換基として有する点、

4) Yがヒドロキシ、メルカプト又はアミノである点、

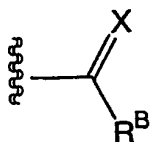
5) B環が、Yが置換している原子の隣接部位(Z<sup>4</sup>)にR<sup>A</sup>を置換基として有する点、

6) R<sup>A</sup>が、式:



20

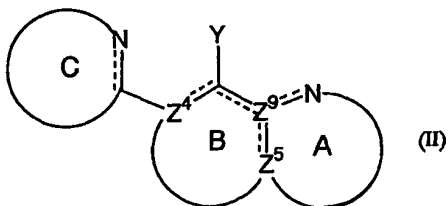
(式中、C環は上記(1)と同意義)で示される基又は式:



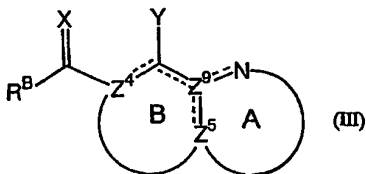
(式中、X及び $R^B$ は上記(1)と同意義)で示される基である点、

- 7) A環、B環又は $R^A$ が置換可能な任意の位置(但し、 $Z^9$ に隣接するA環上の窒素原子、及びC環上の結合手を有する原子に隣接する窒素原子を除く。)のうち少なくとも一つの位置で、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されている点、
- 8) A環、B環、C環、 $R^B$ が置換可能な任意の位置(但し、 $Z^9$ に隣接するA環上の窒素原子、及びC環上の結合手を有する原子に隣接する窒素原子を除く。)のうち、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記
- 10 (1)と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置で1~6個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい点、
- が挙げられる。

式(I)で示される化合物は、以下の化合物を意味する。すなわち、式(II)：



- 15 (式中、A環、B環、C環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 及びYは上記(1)と同意義)で示される化合物又は式(III)：



(式中、A環、B環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、Y、 $R^B$ 及びXは上記(1)と同意義)で示される化合物である。

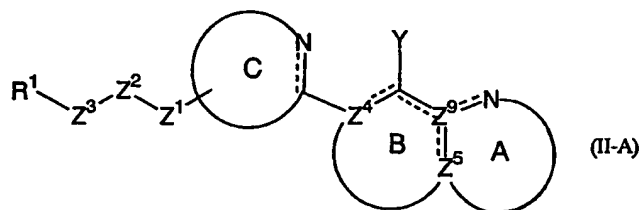
- 20 なお、上記式(II)及び式(III)において、A環、B環又は $R^A$ (C環又



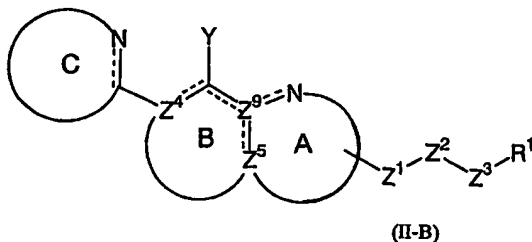
は $R^B$ )が置換可能な任意の位置(但し、 $Z^9$ に隣接するA環上の窒素原子、及びC環上の結合手を有する原子に隣接する窒素原子を除く。)のうち少なくとも一つの位置で、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されており、さらにA環、B環又は $R^A$ (C環又は $R^B$ )が置換可能な任意の位置(但し、 $Z^9$ に隣接するA環上の窒素原子、及びC環上の結合手を有する原子に隣接する窒素原子を除く。)のうち、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置で1~6個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。

10

式(II)で示される化合物のうち、特に以下の態様が好ましい。すなわち、式(II-A)：

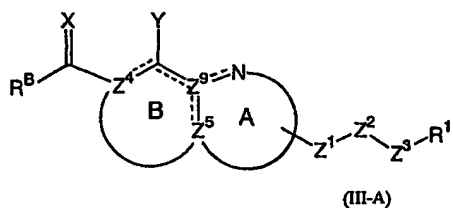


(式中、A環、B環、C環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、 $Y$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される化合物及び式(II-B)：

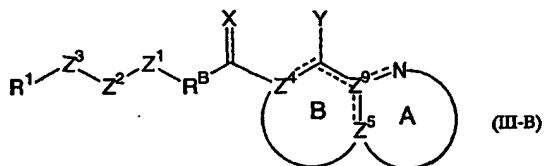


(式中、A環、B環、C環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、 $Y$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される化合物が好ましい。

20 式(III)で示される化合物のうち、特に以下の態様が好ましい。すなわち、式(III-A)：

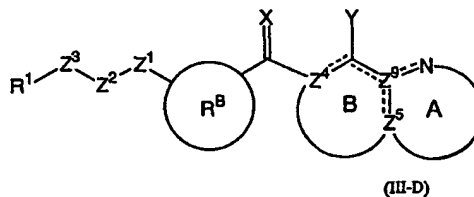
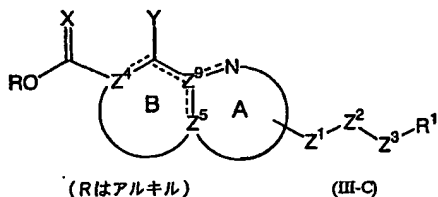


(式中、A環、B環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、Y、X、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $R^1$ 及び $R^B$ は上記(1)と同意義)で示される化合物及び式(III-B)：



- 5 (式中、A環、B環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、Y、X、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $R^1$ 及び $R^B$ は上記(1)と同意義)で示される化合物が好ましい。

- 式(III-A)で示される化合物のうち、 $R^B$ が式： $-OR$ ( $R$ は置換されていてもよいアルキル)で示される基である化合物(式(III-C)で示す)が好ましい。式(III-B)で示される化合物のうち、 $R^B$ が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである化合物(式(III-D)で示す)が好ましい。

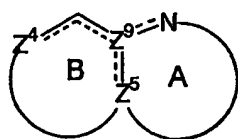


(式中、A環、B環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、Y、X、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $R^1$ 及び $R^B$ は上記(1)と同意義)で示される化合物が好ましい。

- 15 なお、上記式(II-A)、式(II-B)、式(III-A)、式(III-B)、式(III-C)及び式(III-D)で示される化合物において、A環、B環又は $R^A$ (C環又は $R^B$ )が置換可能な任意の位置(但し、 $Z^9$ に隣接するA環上の窒素原子、及びC環上の結合手を有する原子に隣接する窒素原子を除く。)のうち、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$

は上記（１）と同意義）で示される基で置換されている位置以外の位置で１～６個の置換基群Ａから選択される基で置換されていてもよい。

式：



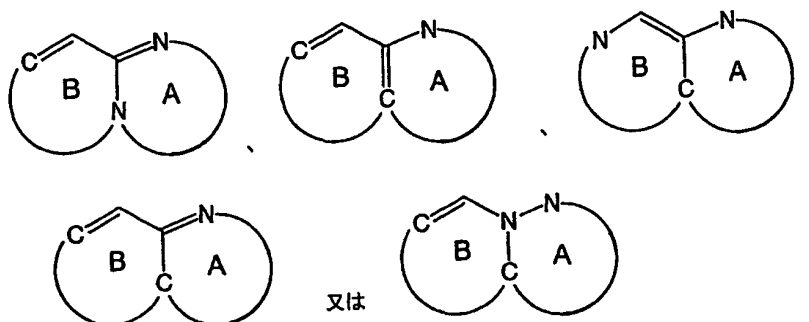
5

（式中、Ａ環、Ｂ環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 及び $Z^9$ は上記（１）と同意義）で示される環は、縮合した含窒素複素環を意味する。なお、破線は結合の存在又は不存在を表わし、隣接する破線が共に結合の存在を表わす場合はない。また、曲線で示した部分は、それぞれＡ環及びＢ環を構成する原子及び結合を意味する。構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられ、結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。特に、縮合した含窒素複素環が芳香環である場合が好ましく、上記の縮合した含窒素複素環が芳香性を示すように、Ａ環及びＢ環を構成する原子及び結合を選択すればよい。

なお、上記の含窒素複素環を構成するヘテロ原子（酸素原子、窒素原子、硫黄原子）の数は、１～６個、特に１～４個が好ましい。また、上記の含窒素複素環を構成するＡ環及びＢ環は、それぞれ４～８員環を意味するが、特に５員環又は６員環の環が好ましい。なお、Ｂ環を構成する原子には、ヘテロ原子が含まれていなくてもよい。

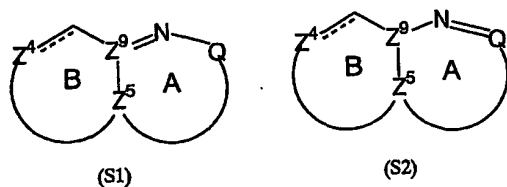
縮合した含窒素複素環の好ましい態様としては、  
 1) 縮合した含窒素複素環が、

20



である場合、

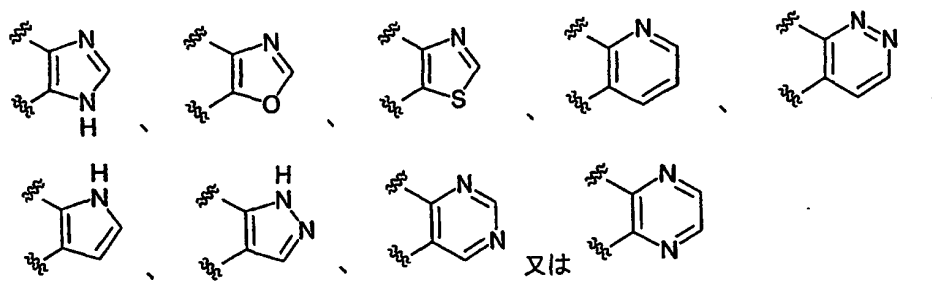
- 2) 縮合した含窒素複素環が芳香環である場合、
- 3)  $Z^4$ 、 $Z^5$  及び  $Z^9$  が炭素原子であり、B環が6員の芳香環であり、A環が7
- 5) ~8員の非芳香環である場合、
- 4)  $Z^4$  及び  $Z^9$  が炭素原子であり、 $Z^5$  が窒素原子であり、 $Z^9$  とA環上の隣接窒素原子の間の結合が二重結合であり、A環が7~8員の非芳香環である場合、
- 5)  $Z^9$  に隣接するA環上の窒素原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている場合 (以下の (S1)、(S2) に示す)、



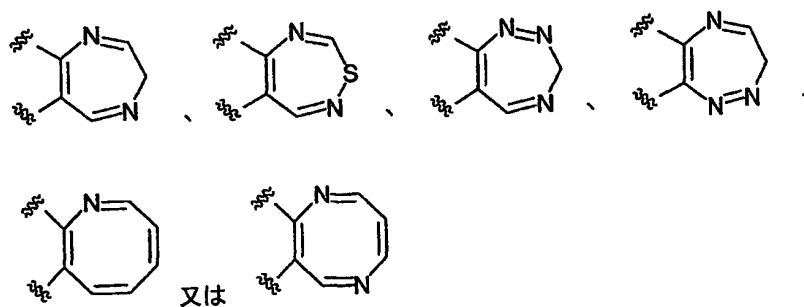
(式中、A環、B環、 $Z^4$ 、 $Z^5$  及び  $Z^9$  は上記(1)と同意義；Qは窒素原子に隣接する原子)、  
等が挙げられる。

- 15 特にA環及びB環としては、以下のものが好ましい。

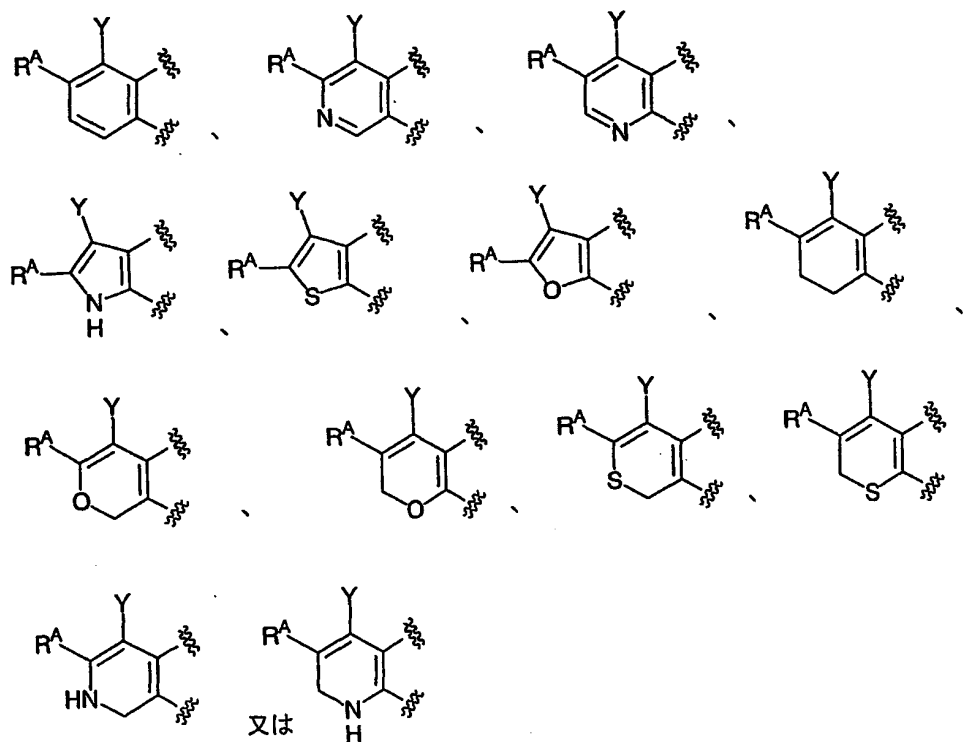
すなわち、A環部分が式：



で示されるもの又は式：



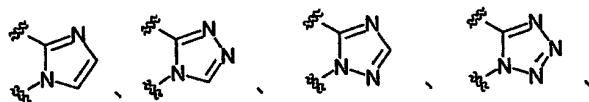
で示されるものであり、かつB環部分が式：



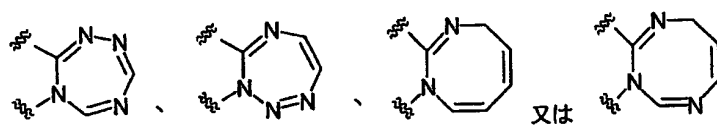
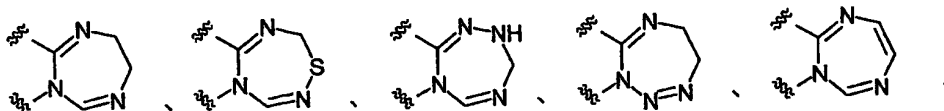
5

(式中、 $Y$  及び  $R^A$  は上記 (1) と同意義) で示されるものである場合が好ましい。

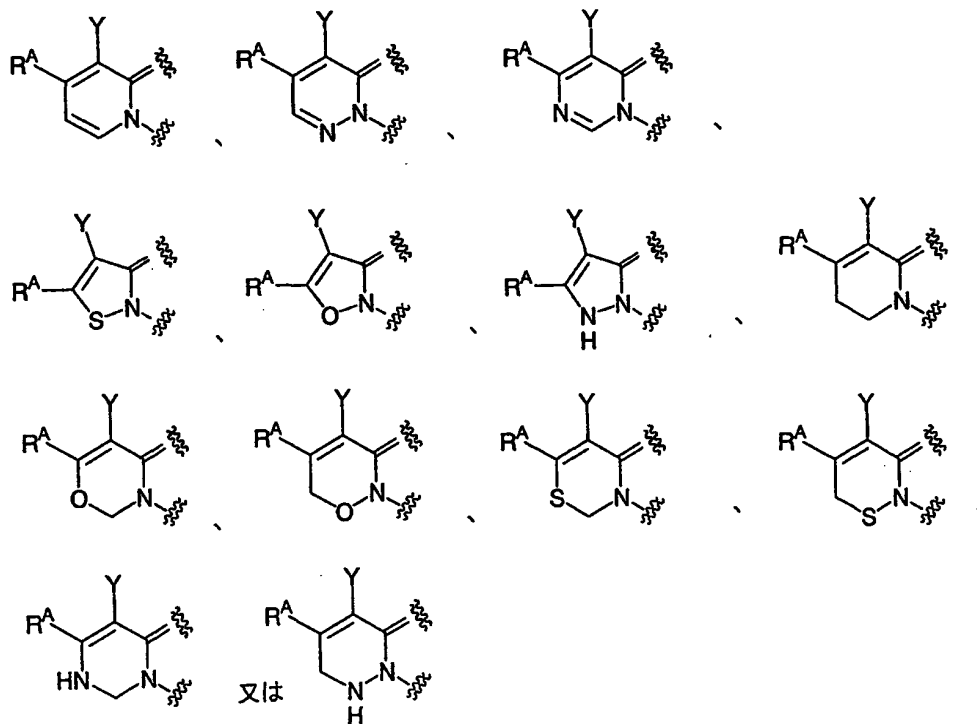
また、別の態様としては、A環部分が、式：



で示されるもの又は式：



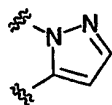
で示されるものであり、かつB環部分が式：



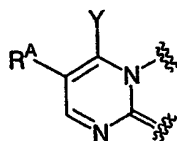
5

(式中、Y及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義)で示されるものである場合が好ましい。

また、A環部分が式：

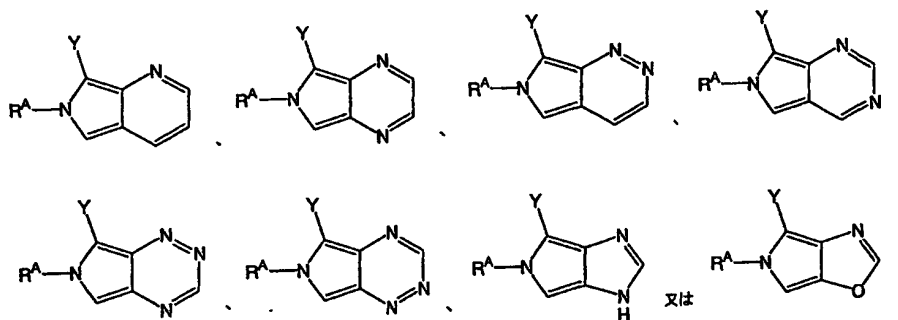


であり、かつB環部分が式：



(式中、Y及びR<sup>A</sup>は請求項1と同意義)で示されるものである場合も好ましい。

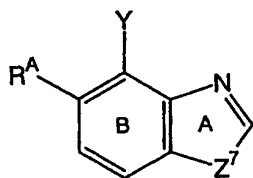
- 5 また、Z<sup>4</sup>が窒素原子である場合としては、以下の例が挙げられる。



(式中、Y及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義)

- また、A環及びB環の特に好ましい組合わせは、1)共に6員環の場合、2)共に5員環の場合、3)一方が5員環、他方が6員環の場合であるが、特に1)及び3)の場合が好ましい。3)の場合、さらには、A環が5員環、B環が6員環の場合が好ましい。
- 10

特に、以下の式：

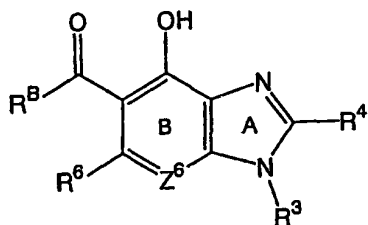


(式中、Y及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義、Z<sup>7</sup>は上記(5)と同意義)で示され

- 15 る環の場合が好ましく、さらにZ<sup>7</sup>がNHである場合が好ましい。

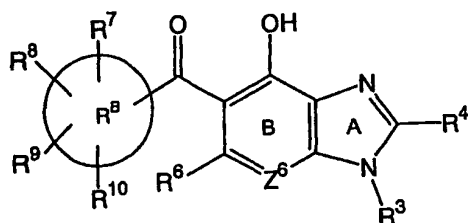
すなわち、本発明化合物としては、以下の態様が好ましい。

(A-1) 式：



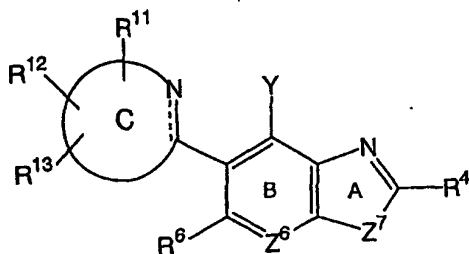
- (式中、 $R^5$ は水素又は置換基群Aから選択される基であり、 $Z^6$ は $=C(-R^5)$ 又は $=N-$ であり、 $R^3 \sim R^6$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される化合物、

(A-2) 式：



- (式中、 $R^7$ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロサイクルであり、 $Z^6$ は $=C(-R^5)$ 又は $=N-$ であり、 $R^3 \sim R^6$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される化合物、

(A-3) 式：



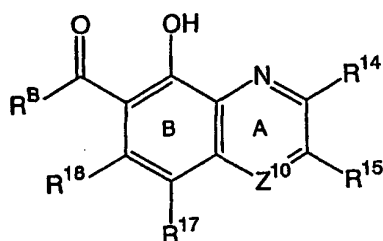
15

- (式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、Yはヒドロキシ又はメルカプトであり、 $Z^6$ は $=C(-R^5)$ 又は $=N-$ であり、 $Z^7$ は $-N(-R^3)-$ 、 $-S-$ 又は

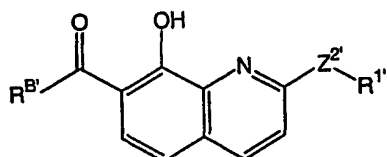


は-O-であり、 $R^3 \sim R^6$ 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれか一つは、式：  
 $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求項1と同意義）で  
 示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。）で  
 示される化合物、

5 (A-4) 式：

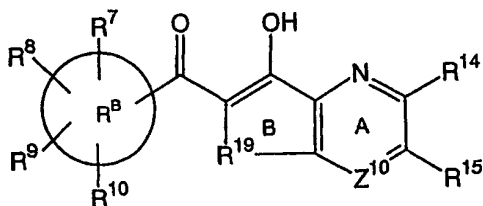


（式中、 $R^B$ は水素又は置換基群Aから選択される基であり、 $Z^{10}$ は $-C(-R^{16})$ 又は $-N=$ であり、 $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1$   
 $-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義）で示さ  
 10 れる基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。但し、  
 式：



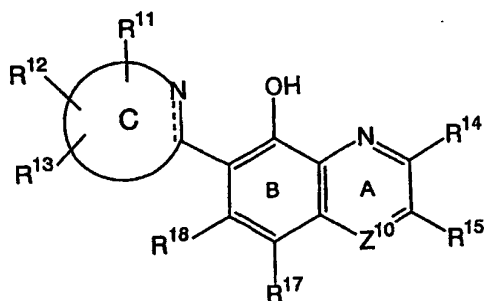
（式中、 $R^{B'}$ はヒドロキシ又はアルコキシであり、 $Z^{2'}$ はアルキレン又はアルケ  
 ニレンであり、 $R^{1'}$ は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい  
 15 ヘテロアリールである）で示される化合物、5-ベンジル-7-アセチル-8-ヒドロキ  
 シキノリン及び5-フェニル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリンを除く。）で示さ  
 れる化合物、

(A-5) 式：



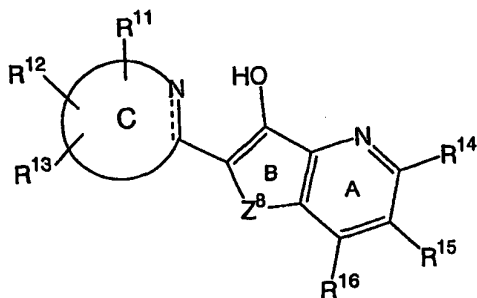
- (式中、 $R^B$ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロサイクルであり、 $Z^{10}$ は $-C(-R^{16})=$ 又は $-N=$ であり、 $R^{19}$ は $-O-$ 、 $-C(-R^{17})=C(-R^{18})-$ 又は $-CH(-R^{17})-CH(-R^{18})-$ であり、 $R^7 \sim R^{10}$ 及び $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つは、式：  
 5  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される化合物、

(A-6) 式：



- 10 (式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、 $Z^{10}$ は $-C(-R^{16})=$ 又は $-N=$ であり、 $R^{11} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求項1と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される化合物、

(A-7) 式：

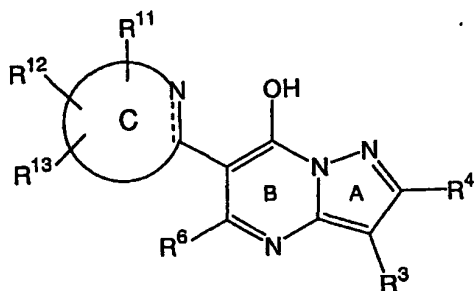


15

(式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、 $Z^8$ は $-O-$ 、 $-N(-R^{17})-$ 又は $-S-$ であり； $R^{11} \sim R^{17}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-$

$Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される化合物、

(A-8) 式:

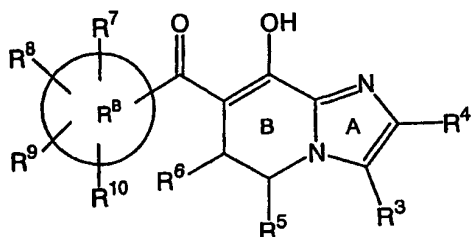


5

(式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれか一つは、式:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される化合物、

10

(A-9) 式:



15

(式中、 $R^B$ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロサイクルであり、 $R^3 \sim R^{10}$ の少なくともいずれか一つは、式:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

特に、(A-1)については、 $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていも

てよいアミノ、ヘテロサイクル、ヘテロアリール又はアリールであり、 $Z^6$ が $=C$   
 $(-R^5)-$ であり、 $R^3 \sim R^6$ の少なくともいずれかが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ は単結合、アルキレン又はアルケニレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、  
 5 アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残りがハロゲンで置換されていてもよいアルキル、水素、ハロゲン又はアルキルである化合物が好ましく、

（A-2）については、 $R^B$ がヘテロアリールであり、 $Z^6$ が $=C(-R^5)-$ であり、 $R^3 \sim R^{10}$ の少なくともいずれかが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、  
 10  $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残りが水素、アルキル又はハロゲンである化合物が好ましく、

（A-3）については、C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、オキサゾール-  
 15 2-イル、チアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、イミダゾール-2-イル又はピリミジン-2-イルであり、 $Z^6$ が $=C(-R^5)-$ 又は $=N-$ であり、 $Z^7$ が $-N(-R^3)-$ 、 $-S-$ 又は $-O-$ であり、 $R^3 \sim R^6$ 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれかが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ は単結合又はアルキレン、 $Z^2$ は単結合、アリールで置換されて  
 20 いてもよいアルキレン、アルケニレン、 $-O-$ 又は $-NH-$ 、 $Z^3$ は単結合、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド）、置換されていてもよいヘテロアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド）又は置換されていてもよいシクロアルキル（置換基としては、アルキル、  
 25 ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド）である）で示される基であり、残りが水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、ヒドロキ

シ、置換されていてもよいカルバモイル（置換基としてはアルキル）、アルケニルオキシ及び／又はフタルイミド）、ハロゲンで置換されていてもよいアラルキル、ハロゲンで置換されていてもよいアリール、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アシルで置換されていてもよいアミノ又はアルキルチオである

5 化合物が好ましく、

（A-4）については、 $R^{15}$ が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記（1）と同意義）で示される基である化合物、

$R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノである上記（24）記載の化合物、

10  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、 $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれかが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残りが水素、ハロゲン、

15 置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシカルボニル及び／又はカルボキシ）、置換されていてもよいアルケニル（置換基としては、アルコキシカルボニル及び／又はカルボキシ）、アリール、ハロゲンで置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ又はホルミルである化合物、

20  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシ及び／又は置換されていてもよいアミノ）、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は置換されていてもよいアミノ（置換基としては、アルキル及び／又はアルコキシ）であり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノであり、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ のいずれか

25 一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、

- アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド))で示される基であり、他方が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $R^{17}$ が水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル(置換基としては、アルキル及び／又はアルキレン))、置換されていてもよいアルケニル(置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル)、置換されていてもよいカルバモイル(置換基としては、アルキル、アルキレン、アルコキシアルキル、アラルキル、アリール及び／又はヘテロアリール)、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はホルミルであり、 $R^{18}$ が水素、アルキル又はハロゲンである化合物、 $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アルコキシ及び／又は置換されていてもよいアミノ)、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は置換されていてもよいアミノ(置換基としては、アルキル及び／又はアルコキシ)であり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノであり、 $R^{15}$ が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド))で示される基であり、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及び $R^{18}$ がそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル(置換基としては、アルキル及び／又はアルキレン))、置換されていてもよいアルケニル(置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル(置換基としては、アルキル、アルキレン、アルコキシアルキル、アラルキル、アリール及び／又はヘテロアリール)、

アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はホルミルである化合物、  
 $R^B$ がヒドロキシ又はアルコキシであり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、ハロゲンであり、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ のいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び  
 5  $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））  
 で示される基であり、他方が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $R^{17}$ が水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル）、置換されて  
 10 いてもよいアルケニル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル）、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ又はホルミルであり、 $R^{18}$ が水素、アルキル又はハロゲンである化合物が好ましく、

（A-5）については、 $R^B$ がヘテロアリールであり、 $R^7 \sim R^{10}$ 及び $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$   
 15 は単結合、 $Z^2$ は $-S-$ 、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである化合物が好ましく、

（A-6）については、C環がピリミジン-2-イル、ピリジン-2-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、チアゾール-2-イル又は  
 20 イミダゾール-2-イルであり、 $R^{11} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残りが水素、ハロゲン  
 25 又はアルキルである化合物が好ましく、

（A-7）については、C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イル又は1,3,4-チアジアゾール-2-イルであり、 $Z^8$ が $-O-$ であり、 $R^{11} \sim R^{17}$ の少なくともいずれ

れか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである化合物が好ましく、

- 5 (A-8) については、C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イルであり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである化合物が好ましい。

- 10 15 20 25
- なお、(A-4) については、 $R^{14}$ が置換されたアルキル（置換基としては、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール）及び置換されたアルケニル（置換基としては、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール）でない場合、特に、ヒドロキシで置換されたフェニルエテニルでない場合が好ましく、特に $R^{14}$ が水素、アルキル又はハロゲン（特に $R^{14}$ が水素）である化合物が好ましい。また、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記（1）と同意義）で示される基が、 $R^{15} \sim R^{18}$ （特に $R^{15}$ 又は $R^{16}$ ）のいずれかに置換した化合物が好ましい。また、 $R^{17}$ が水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル）、置換されていてもよいアルケニル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル）、置換されていてもよいカルバモイル又はシアノである場合が好ましい。

- 本発明化合物のA環、B環、 $R^A$ 、 $R^B$ に置換する、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記（1）と同意義）で示される基以外の置換基は、インテグラーゼ阻害活性を妨害しない置換基であればよい。すなわち、



本発明は、式 (I)、式 (II) 及び式 (III) で示される化合物が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は上記 (1) と同意義) で示される基で置換されていることが特徴であり、上記化合物においては、さらにインテグラーゼ阻害活性を妨害しない置換基が存在してもよい。このような置換基は、  
5 インテグラーゼ阻害活性の測定結果、コンピュータを利用したドラッグデザイン等を使用して、また、置換基の分子量、ファンデルワールス半径、静電的性質等を参考にして選択することができる。

このような置換基は、特に限定して解釈すべきものではないが、例示としては、以下の置換基群 A から選択される基等が挙げられる。置換基群 A は、ハロゲン、  
10 アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジ  
15 ジオキシ、アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラ  
20 ルキル、置換されていてもよいヘテロアラキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラ  
25 ルキルオキシ、置換されていてもよいアラキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていても

よいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルからなる群である。なお、本発明化合物は、置換基群 A から選択される基で、1～5箇所置換されていてもよい。

- 5 アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン等の2価の基は、同一又は異なる原子（例えば、隣接する原子）に置換していてもよい。

- A環、B環又はR<sup>A</sup>が置換可能な任意の位置（但し、Z<sup>9</sup>に隣接するA環上の窒素原子、及びC環上の結合手を有する原子に隣接する窒素原子を除く。）のうち、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は上記（1）と同意義）で示される基で置換されている位置以外の位置に置換する置換基としては、
- 10 上記例示した置換基の中でも、特に、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル又は置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルが好まし

い。さらには、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアミノ、シアノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいアラルキルが好ましい。

- 5      $R^B$ 上の置換基としては、上記例示した置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル又は置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルが好ましい。さらには、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクルが好ましい。
- 10
- 15
- 20

本発明化合物の特徴であるB環上の置換基Yとしては、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノが挙げられる。特にヒドロキシが好ましい。

- 25      $Z^4$ としては、炭素原子又は窒素原子が挙げられる。特に炭素原子が好ましい。
- $Z^5$ としては、炭素原子又は窒素原子が挙げられる。
- $Z^9$ としては、炭素原子又は窒素原子が挙げられる。特に炭素原子が好ましい。

$Z^6$ としては、 $Z^6$ は $-C(-R^5)=$ 又は $-N=$ が挙げられる。

$Z^7$ としては、酸素原子、硫黄原子、 $-CH=CH-$ 又は $NH$ が挙げられる。特に $NH$ が好ましい。

$X$ としては、酸素原子、硫黄原子又は $NH$ が挙げられる。特に酸素原子が好ましい。

本発明化合物の特徴である式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、及び $R^1$ は上記（１）と同意義である。）で示される基としては、例えば、式： $-R^1$ 、式： $-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH(OH)-R^1$ 、  
10 式： $-S-R^1$ 、式： $-SO-R^1$ 、式： $-SO_2-R^1$ 、式： $-SO_2NH-R^1$ 、  
式： $-NH SO_2-R^1$ 、式： $-O-R^1$ 、式： $-NH-R^1$ 、式： $-NHCO-R^1$ 、  
式： $-CONH-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-CO-R^1$ 、式： $-C_2H_4-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH_2-R^1$ 、  
式： $-CH(OH)-CH_2-R^1$ 、式： $-S-CH_2-R^1$ 、式： $-SO-CH_2-$   
15  $-R^1$ 、式： $-SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-SO_2NH-CH_2-R^1$ 、式： $-NH$   
 $SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-O-CH_2-R^1$ 、式： $-NH-CH_2-R^1$ 、式： $-$   
 $NHCO-CH_2-R^1$ 、式： $-CONH-CH_2-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-$   
 $CH_2-R^1$ 、式： $-O-C(=O)-CH_2-R^1$ 、式： $-CO-CH_2-R^1$ 、  
式： $-CH=CH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH(OH)-R^1$ 、  
20 式： $-CH=CH-S-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO-R^1$ 、式： $-CH=CH$   
 $-SO_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2NH-R^1$ 、式： $-CH=CH-NHS$   
 $O_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-R^1$ 、式： $-CH=CH-NH-R^1$ 、式： $-$   
 $CH=CH-NHCO-R^1$ 、式： $-CH=CH-CONH-R^1$ 、式： $-CH=$   
 $CH-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-$   
25  $CH=CH-CO-R^1$ 、式： $-CH_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-CH(O$   
 $H)-R^1$ 、式： $-CH_2-S-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-R^1$ 、式： $-CH_2-$   
 $SO_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-R^1$ 、式： $-CH_2-NHSO_2-R^1$ 、

式： $-CH_2-O-R^1$ 、式： $-CH_2-NH-R^1$ 、式： $-CH_2-NHCO-R^1$   
 $^1$ 、式： $-CH_2-CONH-R^1$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-CH_2-CO-R^1$ 、式： $-CH(OH)-CH=CH-R^1$ 、式： $-S-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO-CH=CH-R^1$ 、  
 5 式： $-SO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO_2NH-CH=CH-R^1$ 、式： $-NHSO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-O-CH=CH-R^1$ 、式： $-NH-CH=CH-R^1$ 、式： $-NHCO-CH=CH-R^1$ 、式： $-CONH-CH=CH-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-CH=CH-R^1$ 、式： $-O-C(=O)-CH=CH-R^1$ 、式： $-CO-CH=CH-R^1$ 、式： $-C_3H_6-R^1$ 、式： $-CH_2-CH=CH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-S-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-NHSO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-NH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-NHCO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CONH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CO-CH_2-R^1$ 、式： $-C_2H_4-CH=CH-R^1$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-S-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-NHSO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-O-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-NH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-NHCO-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-CONH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-CO-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH=CH-C_2H_4-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH=CH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=C-H-CH(OH)-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-S-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2-CH_2-R^1$ 、式：-

$\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-$   
 $\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$   
 $\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{C}$   
5  $\text{H}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 又は式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ （式  
中、 $\text{R}^1$ は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケ  
ニル、又は置換されていてもよいヘテロサイクルである。）で示される基等が挙げられる。

10 特に、式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^1$ （式中、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ 、及び $\text{R}^1$ は上記（1）  
と同意義である。）で示される基として好ましいのは、

- 1)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合である場合、
- 2)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合であり、 $\text{Z}^2$ が単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は低級アルキレン（特に $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ ）である場合、
- 15 3)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合であり、 $\text{Z}^2$ が単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は低級アルキレン（特に $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ ）であり、 $\text{R}^1$ が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリのールの場合、
- 4)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合であり、 $\text{Z}^2$ が $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_4-$ であり、 $\text{R}^1$ が置換されていてもよいアリール（特にフェニルが好ましい。）の場合、
- 20 5)  $\text{Z}^1$ が単結合又はアルキレンであり、 $\text{Z}^3$ が単結合であり、 $\text{Z}^2$ が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン又は $-\text{O}-$ であり、 $\text{R}^1$ が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルの場合、
- 6)  $\text{Z}^1$ が単結合又はアルキレンである場合、
- 25 7)  $\text{Z}^1$ が単結合である場合、
- 8)  $\text{Z}^2$ が単結合、アルキレン、 $-\text{SO}_2-$ 又は $-\text{O}-$ である場合、
- 9)  $\text{Z}^2$ が単結合、アルキレン又は $-\text{O}-$ である場合、

- 10)  $Z^2$ がアルキレン又は $-O-$ である場合、
- 11)  $Z^3$ が単結合又はアルキレンである場合、
- 12)  $R^1$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、
- 5 13)  $R^1$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル又は置換されていてもよいアリールである場合、
- 14)  $R^1$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロサイ
- 10 クルである場合、
- 15)  $R^1$ が置換されていてもよいアリールである場合、
- 16)  $Z^1$ 及び $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ がアルキレンであり、 $R^1$ が置換されていてもよいアリールである場合、
- 17)  $Z^1$ が単結合又はアルキレンであり、 $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、 $-S-$ 又は $-O-$ であり、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルである場合、
- 15 が好ましい。
- 20 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基の好ましい具体例としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、
- 25 4-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-ブロモフェニル、4-ピフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-

- クロロベンジル、4-クロロベンジル、2, 4-ジフルオロベンジル、2, 6-ジフルオロベンジル、2, 5-ジフルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、3, 6-ジフルオロベンジル、4-メチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-ブロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エチル、2-(3-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2, 6-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル、2-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-ブロモフェニル)エチル、2-(4-ピフェニル)エチル、
- 15 ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル、2, 6-ジフルオロベンゼンスルホニル、2, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-ブロモベンゼンスルホニル、4-フェニルベンゼンスルホニル、フェニルチオ、2-フルオロフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2, 4-ジフルオロフェニルチオ、2, 6-ジフルオロフェニルチオ、2, 5-ジフルオロフェニルチオ、3, 4-ジフルオロフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ、3-トリフルオロメチル
- 25



エニルチオ、4-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-ヒドロキシフェニルチオ、4-メトキシフェニルチオ、4-ブロモフェニルチオ、4-ビフェニルチオ、フェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、2, 4-ジフルオロフェノキシ、2, 6-ジフルオロフェノキシ、2, 5-ジフルオロフェノキシ、3, 4-ジフルオロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、3-トリフルオロメチルフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-ブロモフェノキシ、4-フェニルフェノキシ、ベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、3-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 4-ジフルオロベンゾイル、2, 6-ジフルオロベンゾイル、2, 5-ジフルオロベンゾイル、3, 4-ジフルオロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-フェニルベンゾイル、2-チエニル、3-チエニル、フルフリル、3-フリルメチル、(2-クロロチオフエン-3-イル)メチル、2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル、(2-フルオロピリジン-5-イル)メチル、(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル等が挙げられる。

20

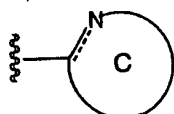
本発明化合物の特徴として、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は上記 (1) と同意義) で示される基で、A 環、B 環又は  $R^A$  が置換可能な任意の位置 (但し、 $Z^3$  に隣接する A 環上の窒素原子、及び C 環上の結合手を有する原子に隣接する窒素原子を除く。) のうち少なくとも一つの位置で置換されていることが挙げられる。特に、A 環、C 環又は  $R^B$  に置換している場合が好ましい。

25

置換可能な任意の位置とは、A 環、B 環又は  $R^A$  の水素原子が結合している原子

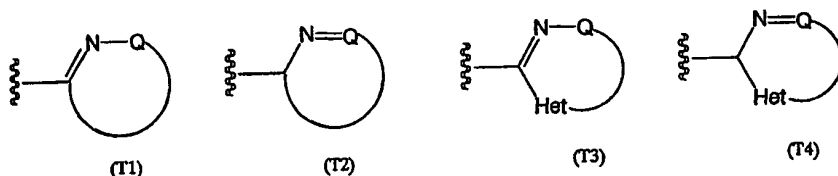
を意味し、本発明化合物は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記（１）と同意義）で示される基が上記窒素原子に置換している化合物を意味する。

5 式：



（C環は上記（１）と同意義）で示される基は、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であるヘテロアリールを意味する。

- 特に、C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリール（以下の（T1）、（T2））が好ましく、さらには、C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリール（以下の（T3）、（T4））が好ましい。



（式中、T1～T4で示される基は結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であるヘテロアリールを表わす。Nは窒素原子、Qは窒素原子に隣接する原子；Hetはヘテロ原子）

- 20 なお、破線は結合の存在又は不存在を表わす。また、曲線で示した部分は、C環を構成する原子及び結合を意味し、C環が芳香性を表わすように選択すればよい。C環は、上記式に示された窒素原子以外にもヘテロ原子を含んでいてもよく、C環の構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられる。C環を構成する結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。なお、C環

には単環のみならず縮合環（２～５個の縮合環）も含まれるが、特に単環又は２環、さらには単環が好ましい。

C環が単環であるヘテロアリアルとしては、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であり、更に酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員のヘテロアリアルを意味し、特に５又は６員のヘテロアリアルが好ましい。例えば、ピロール-2-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリアルが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリアルが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、トリアゾール-3-イル、テトラ

ゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、ピリミジン-2-イル等が挙げられる。

- 5 C環が縮合環であるヘテロアリールとしては、上記の単環に1～4個の5～8員の芳香族炭素環（5～8員の芳香族炭素環）及び／又は他の5～8員の芳香族ヘテロ環（酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香族複素環）が縮合したヘテロアリールを意味する。縮合する芳香環としては、5員又は6員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、カルバゾール-1-イル、フェナントリジン-6-イル、インドール-2-イル、イソインドール-1-イル等が挙げられる。
- 10
- 15

特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、フェナントリジン-6-イル等が挙げられる。

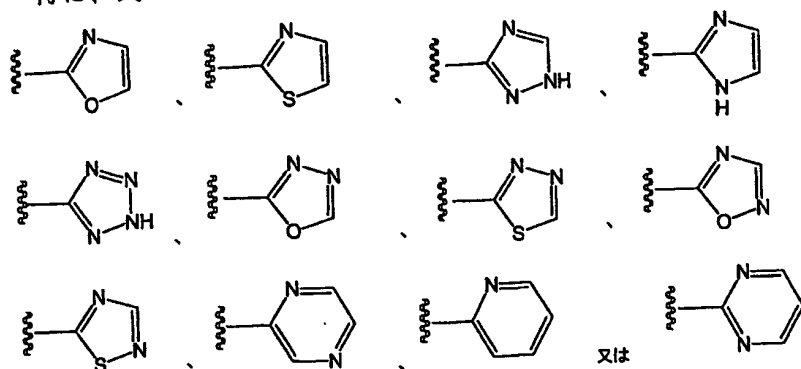
20

さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-

25

イル、キナゾリン-2-イル、プリン-2-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル等が挙げられる。

特に、式：



で示される基が好ましい。

なお、上記式中、C環は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記（１）と同意義）で示される基又は置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。

10

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒にになって同一の意義を有する。

「アルキレン」は、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1～4 個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に 1 個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数 2～6 個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロベニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数 2～3 個の直鎖状のアルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロベニレンが挙げられる。

20

「アルキル」は、炭素数 1 ～ 10 個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシ  
5 ル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1 ～ 6 個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に 1 個又はそれ以上の二重結合を有する炭  
10 素数 2 ～ 8 個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリ  
15 ル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

20 単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に 1 ～ 4 個含んでもよい 5 ～ 8 員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に 1 ～ 4 個含んでもよい 5 ～ 8 員の芳香環が、1 ～ 4 個の 5 ～ 8 員の芳香族  
25 炭素環もしくは他の 5 ～ 8 員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、

チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、  
2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾ  
リル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-  
ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-  
5 トリアゾリール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、  
1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-  
オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-  
イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、  
2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル  
10 （例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ビリジル  
（例えば、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル）、ビリダジニル（例えば、3-ビ  
リダジニル、4-ビリダジニル）、ビリミジニル（例えば、2-ビリミジニル、4-ビリ  
ミジニル、5-ビリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル  
（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾー  
15 ル-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-  
ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、  
ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ  
[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、  
ベンズイミダゾリル（例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-  
20 ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサ  
ゾリル、キノキサリル（例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキ  
サリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノ  
リニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル）、キナゾリル（例え  
ば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナ  
25 ゾリニル、8-キナゾリニル）、キノリル（例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノ  
リル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、フタラジニル（例  
えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル）、イソキノリル（例え

ば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、ブリル、ブテリジニル(例えば、2-ブテリジニル、4-ブテリジニル、6-ブテリジニル、7-ブテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

10 「シクロアルキル」は、炭素数3～10の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6のシクロアルキルであり、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、炭素数3～10の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロベニル(例えば、1-シクロプロベニル)、シクロブテニル(例えば、1-シクロブテニル)、シクロペンテニル(例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)、シクロヘプテニル(例えば、1-シクロヘプテニル)、シクロ  
20 オクテニル(例えば、1-シクロオクテニル)等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、  
25 2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリ



ジニル、4-ピラソリジニル、ピベリジノ、2-ピベリジル、3-ピベリジル、4-ピベリ  
ジル、1-ピベラジニル、2-ピベラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モル  
ホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」  
は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

- 5 「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アル  
コキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキ  
シ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、  
エトキシが好ましい。

- 10 「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意  
味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボ  
ニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボ  
ニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

- 15 「アルコシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」  
を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イ  
ソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、tert-ブトキシメチ  
ル、メトキシエチル、エトキシエチル、n-プロポキシエチル、イソプロポキシエ  
チル、n-ブトキシエチル、イソブトキシエチル、tert-ブトキシエチルなどが挙げら  
れる。

- 20 「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する  
炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロビニル、2-プロ  
ビニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

- 25 「アルキルスルホニル」は、上記「アルキル」が置換したスルホニルを意味し、  
例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプ  
ロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルス  
ルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホ  
ニル、ネオペンチルスルホニル、tert-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニ  
ル、イソヘキシルスルホニル、n-ヘプチルスルホニル、n-オクチルスルホニル、n

ーノニルスルホニル、n-デシルスルホニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」は、置換又は非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換又は非置換のカルバモイルを意味する。

- 5 「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル（例えば、メチル、エチル、ジメチル等）、アルコキシアルキル（例えば、エトキシメチル、エトキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トルオイル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、ヒドロキシ、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタ
- 10 ンスルホニル等）、アルキルで置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル等）、アルキレン（例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン）、アルキルで置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、トリチル等）等が挙げられる。
- 15 「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n-ヘブチルチオ、n-オクチルチオ、n-ノニルチオ、n-デシルチオ等
- 20 が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

- 「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、n-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、sec-ブチルチオメチル、tert-ブチルチオメチル、n-ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、tert-ペンチルチオメチル、n-ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、n-ヘブチルチオメチル、n-オクチルチ
- 25

オメチル、*n*-ノニルチオメチル、*n*-デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、*n*-プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、*n*-ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、*sec*-ブチルチオエチル、*tert*-ブチルチオエチル、*n*-ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、*tert*-ペンチルチオエチル、*n*-ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、*n*-ヘプチルチオエチル、*n*-オクチルチオエチル、*n*-ノニルチオエチル、*n*-デシルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1～6 のアルキルチオが置換した炭素数 1～2 のアルキルである。

「ハロアルキル」は、1 以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数 1～3 のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「ハロアルコシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1,1-ジクロロエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロロメトキシエチル、1,1-ジクロロエトキシエチル、2,2,2-トリクロロエトキシエチル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、

ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「アラルキル」は、1～3個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

- 5 「ヘテロアラルキル」は、1～3個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が1～4のヘテロアラルキルが好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアラルキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサ
- 10 ゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ビリジルメチル、ビリダジニルメチル、ビリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベン
- 15 ゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノ
- 20 リルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリア
- 25 リルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ビリジルエチル、ビリダジニルエチル、ビリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル

ル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

等が挙げられる。

- 5      なお、「アリーールオキシ」、「ヘテロアリーールオキシ」、「アリーールチオ」、「ヘテロアリーールチオ」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアラルキルオキシ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアラルキルチオ」、「アリーールオキシアルキル」、「ヘテロアリーールオキシアルキル」、「アリーールチオアルキル」、「ヘテロアリーールチオアルキル」、「アリーールスルホニル」、「ヘテロアリーールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」及び「ヘテロアラルキルスルホニル」中の「アリーール」、  
10   「アラルキル」、「ヘテロアリーール」、「ヘテロアラルキル」及び「アルキル」は上記と同意義である。

- 「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリーール」、「置換されていてもよいヘテロアリーール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリーールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリーールオキシ」、「置換されていてもよいアリーールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリーールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリーールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリーールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリーールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリーールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリーールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリーールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルス
- 15  
20  
25

ルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。なお、これらの置換基は、上述の置換基群Aから選択される基と同様に、インテグラーゼ阻害活性を妨害しないような置換基であれば、任意に

5 選択することができる。

置換基の例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル (例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ (例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ (例えば、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール (例えば、フェニル等)、アラルキル (例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ (例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル (例えば、アルキルカルバモイル (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等)等)、スルファモイル、アシル (例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド等が挙げられる。

10  
15  
20  
25

R<sup>1</sup>における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub> 等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル (例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ (例えば、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール (例えば、フェニル等)、アラルキル (例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ (例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル (例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン (特に F、Cl、Br)、アルコキシ (特にメトキシ) 等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>の「置換されていてもよいアルキレン」及び「置換されていてもよいアルケニレン」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub> 等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソブ

ロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラールキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アリール(例えば、フェニル等)、アラールキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。

15

置換基群Aから選択される基が「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラールキル」、「置換されていてもよいヘテロアラールキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラールキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラールキルオキシ」、「置換されていてもよいアラールキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラールキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよ

25



いアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、  
「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘ  
テロアラルキルスルホニル」である場合、その置換基としては、上記に例示され  
た置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、  
5 ハロアルキル (例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、アルキル (例えば、メチル、  
エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アル  
キニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シ  
クロアルケニル (例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、  
エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキ  
10 シカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置  
換されていてもよいアミノ (例えば、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、  
エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、  
ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ、トリチル  
アミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール (例えば、フェニル等)、  
15 アラルキル (例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ (例  
えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタン  
スルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル (例  
えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホア  
ミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特  
20 に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン (特にF、Cl、Br)、アルコキシ (特  
にメトキシ) 等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

本発明は、化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれ  
らの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾  
25 何異性体等も、本発明の範囲内である。例えば、式 (I) で示される化合物にお  
いて、Yがオキシ、チオキシ又はイミノである化合物 (ケト型) であっても、Y  
がヒドロキシ、メルカプト又はアミノである化合物 (エノール型) の互変異性体

である場合は、本発明化合物である。

プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に  
5 活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

HIV は無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、リンパ指向性プロドラッグ  
10 が好ましい。また、HIV により引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、脳指向性プロドラッグが好ましい。これらリンパ指向性プロドラッグおよび脳指向性プロドラッグとしては、下記のように脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

本発明化合物がカルボキシを有する場合は、もともになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、又はもともになる  
15 酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホ  
20 リノエチルエステル、*N,N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド又は適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして  
25 特に好ましいアシルオキシとしては、 $-O(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C_2H_5$ 、 $-OC(=O)-(tert-Bu)$ 、 $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$  等

が挙げられる。

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物又は適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHC(=O)-(CH_2)_{20}CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 等が挙げられる。

特に本発明化合物においては、B環上の置換基であるYを化学修飾することによってもプロドラッグ化を達成することができる。例えば、Yにアシル化等を行い、加溶媒分解により又は生理学的条件下において本発明化合物に変換されるか否かを試験すればよい。従って、Yがヒドロキシ、メルカプト又はアミノ以外の置換基であっても、加溶媒分解により又は生理学的条件下において、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノに変換される化合物は、本発明のプロドラッグであり、本発明に包含される。例えば、リン酸バッファー(pH 7.4)－エタノール中やプラズマ中で本発明化合物に変換される化合物等は、本発明化合物のプロドラッグである。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例

- 例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

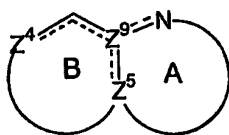
- 10 「阻害」なる用語は、本発明化合物が、インテグラーゼの働きを抑制することを意味する。

「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

- 15 発明を実施するための最良の形態

本発明化合物の代表的な一般的製造法を以下に説明する。

本発明化合物は新規な含窒素芳香族複素環化合物であり、式：



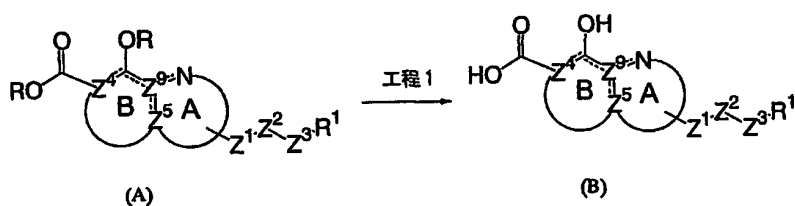
- (式中、A環、B環、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>及びZ<sup>9</sup>は上記(1)と同意義)で示される環を母核とする化合物であり、本発明においては、各種の含窒素芳香族複素環化合物を使用することができる。

例えば、一方の環(例えば、B環)を有する化合物の置換基を利用し、他方の環(例えば、A環)を構築し、これらの含窒素芳香族複素環化合物を製造することができる。各種含窒素芳香族複素環化合物に関する一般的な有機合成について

- 25 (1) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan

R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS 等を参考にすることができる。また、芳香族性を示す化合物一般について知られている反応や、各芳香族複素環に特有の反応を用いて、各種の官能基を導入することができる。

以下に代表的な製造法を記載するが、特にこれらの製法に限定する意味ではなく、他の製造法によっても本発明化合物を製造することができる。



#### 10 工程 1

本工程は、式 (A) で示される化合物から式 (B) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボキシル基の保護基及びフェノール性水酸基の保護基の脱保護工程である。

本工程は、トリアルキルシリルハライド及び沃化アルカリ金属の存在下、反応溶媒中で加熱することにより行うことができる。

トリアルキルシリルハライドとしては、トリメチルシリルクロライドを使用することができる。

沃化アルカリ金属としては、例えば、NaI、KIを使用することができる。

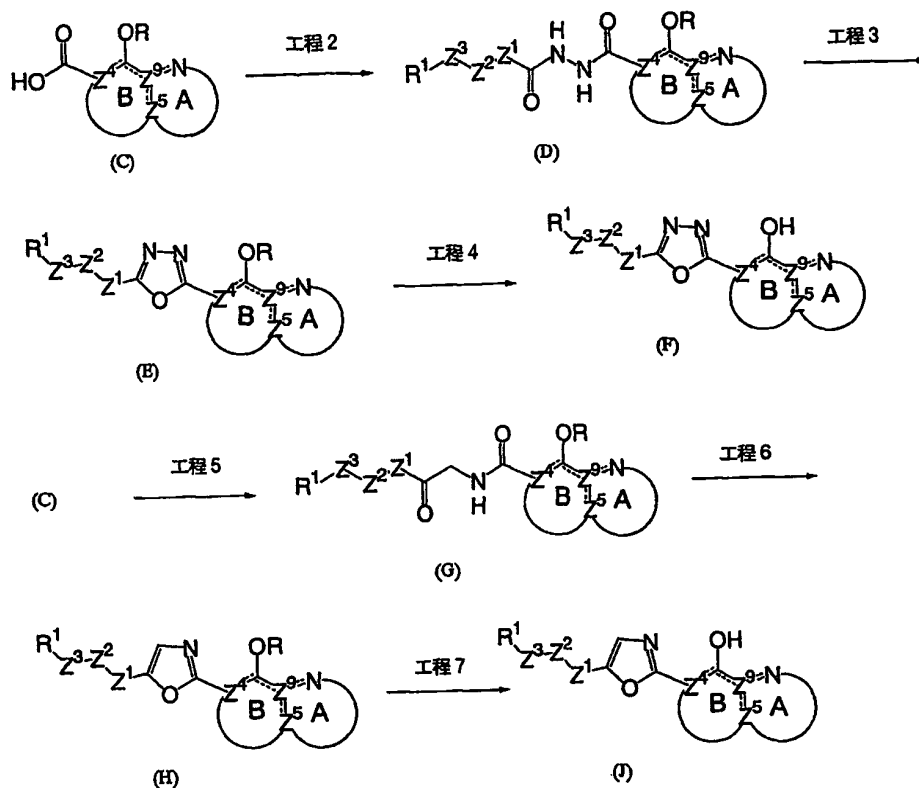
反応温度としては、室温～100℃、好ましくは70～90℃である。

20 反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。

なお、本工程は、臭化水素／酢酸を使用し、加熱下で行うことができる。臭化水素／酢酸としては、47%臭化水素／酢酸が好ましい。

また、0℃～室温でBBr<sub>3</sub>を使用するか、あるいは150～220℃でピリジ

ニウムクロリドを使用しても、本工程を行うことができる。



## 工程 2

- 5 本工程は、式 (C) で示される化合物から式 (D) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸からジアシルヒドラジンへの変換反応である。

本工程は、カルボン酸とモノアシルヒドラジンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

- 縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチル  
10 アミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールや *N*-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

反応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、

- 15 *N,N*-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

## 工程 3

本工程は、式 (D) で示される化合物から式 (E) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからオキサジアゾール環の形成反応である。

- 5 本工程は、ジアシルヒドラジンをオキシ塩化リンあるいはチオニルクロリドと加熱することにより行うことができる。

反応温度としては、50～100℃、好ましくは80～100℃である。

- 10 なお、本工程は、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジプロモトリフェニルホスホランを使用しても行うことができる。反応温度としては、0～100℃、好ましくは0～30℃である。反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

## 工程 4

本工程は、式 (E) で示される化合物から式 (F) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

## 15 工程 5

本工程は、式 (C) で示される化合物から式 (G) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸と $\alpha$ -アミノケトンとの縮合によりアミドを合成する工程である。

- 20 工程は、カルボン酸と $\alpha$ -アミノケトンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールや *N*-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

- 25 反応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

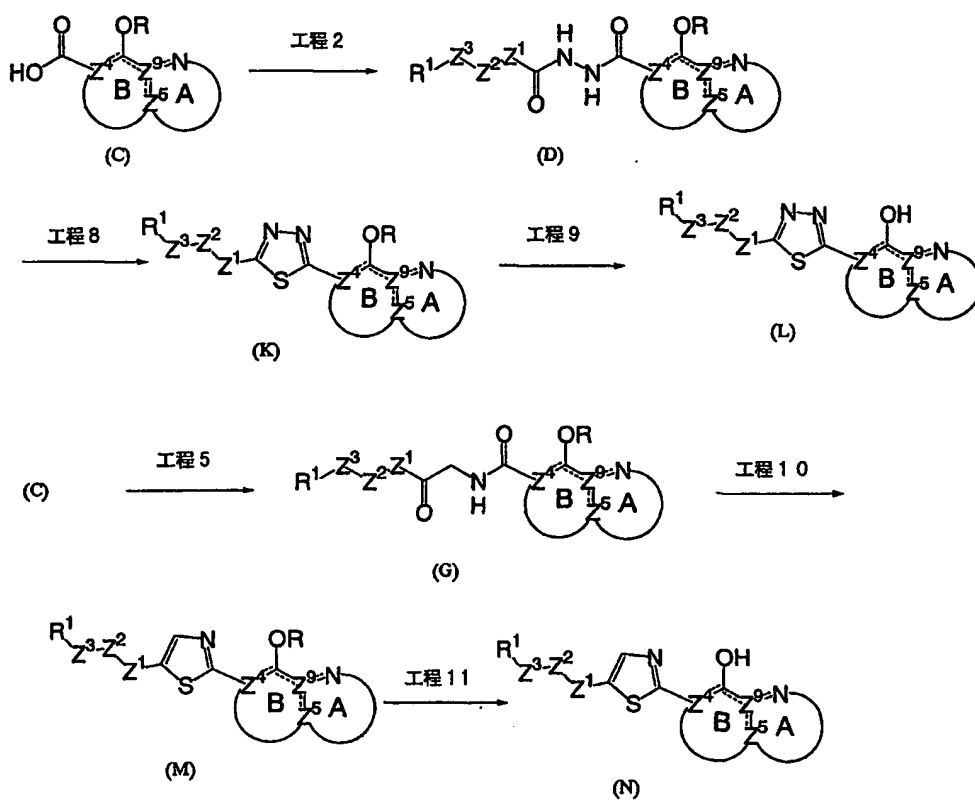
反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

## 工程 6

本工程は、式 (G) で示される化合物から式 (H) で示される化合物を製造する工程である。工程 3 と同様に行うことができる。

## 工程 7

- 5 本工程は、式 (H) で示される化合物から式 (J) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。



## 工程 8

- 10 本工程は、式 (D) で示される化合物から式 (K) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからチアジアゾール環の形成反応である。

本工程は、ジアシルヒドラジンを五硫化リンあるいはローソン試薬と加熱することにより行うことができる。

- 15 反応温度としては、50～150℃、好ましくは80～100℃である。



反応溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

#### 工程 9

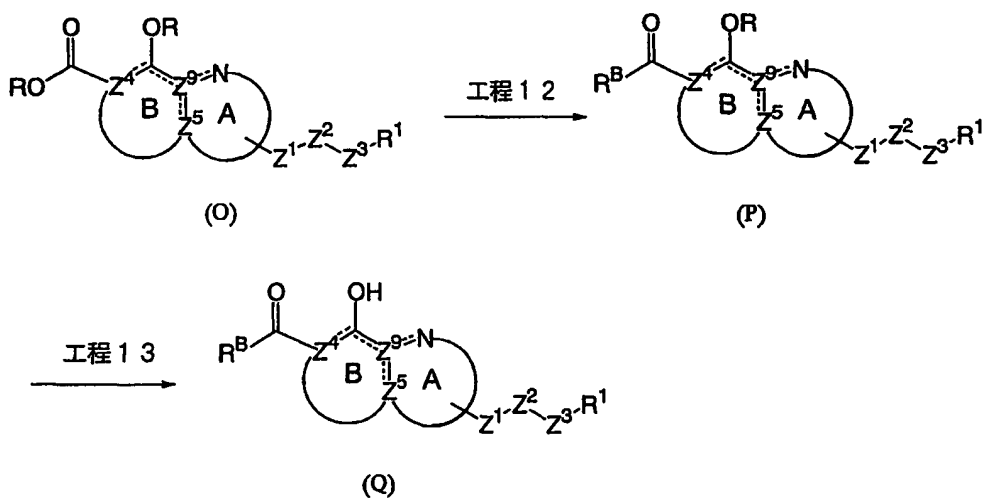
本工程は、式 (K) で示される化合物から式 (L) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

#### 5 工程 10

本工程は、式 (G) で示される化合物から式 (M) で示される化合物を製造する工程である。工程 8 と同様に行うことができる。

#### 工程 11

本工程は、式 (M) で示される化合物から式 (N) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。



#### 工程 12

本工程は、式 (O) で示される化合物から式 (P) で示される化合物を製造する工程である。即ち、エステルからケトンを合成する工程である。

本工程は、エステルと有機金属試薬を適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

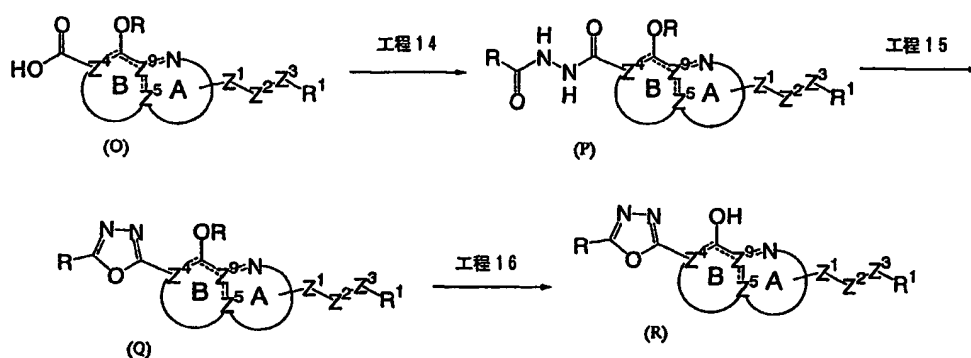
有機金属試薬としては、アルキルリチウム、アリールリチウム、ヘテロアリールリチウムまたはグリニャール試薬等を使用することができる。

反応温度としては、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

### 工程 1 3

- 5 本工程は、式 (P) で示される化合物から式 (Q) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。



### 工程 1 4

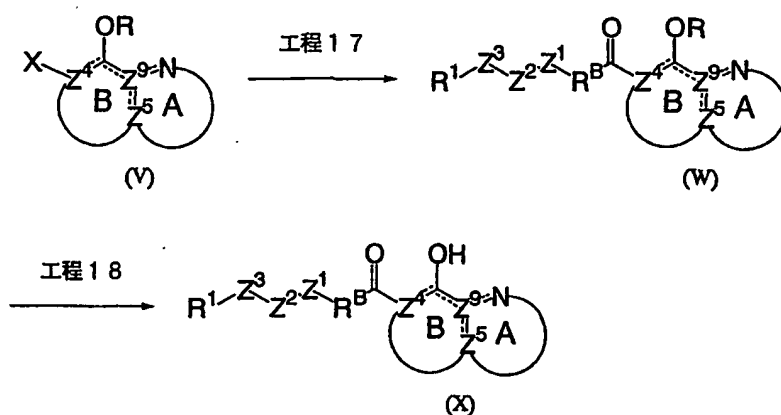
- 10 本工程は、式 (R) で示される化合物から式 (S) で示される化合物を製造する工程である。工程 2 と同様に行うことができる。

### 工程 1 5

本工程は、式 (S) で示される化合物から式 (T) で示される化合物を製造する工程である。工程 3 と同様に行うことができる。

### 15 工程 1 6

本工程は、式 (T) で示される化合物から式 (U) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。



#### 工程 17

本工程は、式 (V) で示される化合物から式 (W) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ハロゲン化合物 ( $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) からケトン体への  
5 変換反応である。

本工程は、ハロゲン化合物 ( $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) を有機金属試薬で有機金属化合物 ( $X = \text{Metal}$ ) に変換後、カルボン酸クロリドあるいは活性エステル体と適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、またはアリールリチウム等を使用  
10 することができる。

反応温度としては、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

#### 工程 18

15 本工程は、式 (W) で示される化合物から式 (X) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発  
20 明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖す

るウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス（例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV 等）に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗 HIV 薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗 HIV 薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせ併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗 HIV 用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗 HIV 薬の抗 HIV 活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIV や MLV をもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておく、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗 HIV 薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造さ

れる。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く  
5 固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このよ  
10 うな製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を2mg/mlの濃度になるよう、4%デキストロス/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質  
15 である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された  
20 固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1~約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチル  
25 セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。

活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。

#### 実施例

以下に本発明の実施例を示す。反応は通常、窒素気流中で行い、また反応溶媒には、モレキュラーシーブス等で乾燥したものを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等で行なった。

#### (試薬)

n-ブチルリチウム=1.5mol/l ヘキサン溶液

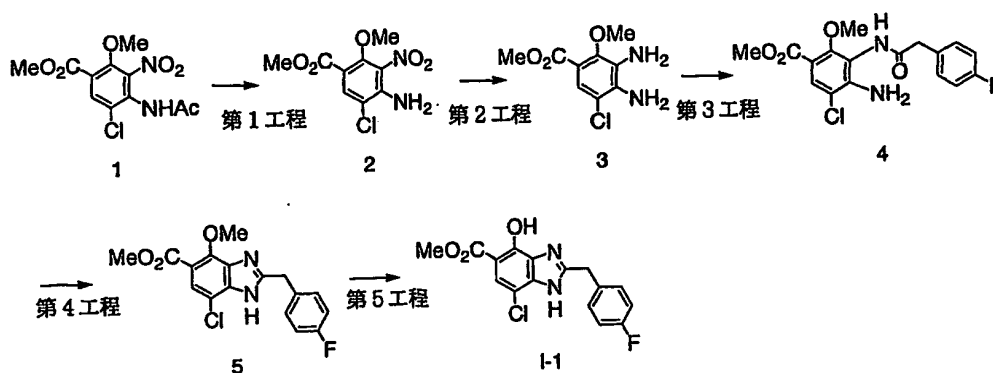
水素化ナトリウム=60%オイルサスペンション

#### (略号)

Et=エチル；MeOH=メタノール；EtOH=エタノール；DMF=N,N-ジメチルホルムアミド；THF=テトラヒドロフラン；DMSO=ジメチルスルホキシド；HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；WSCD=1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

#### 25 実施例 1

化合物 I-1



## 第 1 工程

文献既知 (Chem. Pharm. Bull. 42, 560-569, (1994)) の 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 (化合物 1) (20.6 g, 67.9 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に室温で 5 規定塩酸 (60 ml) を加え、14 時間加熱還流した。反応液に氷冷下、2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、水 (100 ml) を加え、30 分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水 (100 ml) で洗浄し、化合物 2 (11.9 g) を未乾黄色結晶として得た。

## 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 2 (11.9 g)、塩化アンモニウム (1.22 g, 22.8 mmol) および鉄 (10.2 g, 183 mmol) のエタノール (450 ml)-水 (90 ml) 懸濁液を 3 時間加熱還流した。反応液をセライトでろ過し、残さをクロロホルム-メタノール (1:1 v/v, 500 ml) で洗浄した後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残さに水 (100 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 3 の粗生成物 (11.6 g) を褐色油状物として得た。

## 第 3 工程

第 2 工程で得た化合物 3 (11.6 g) とトリエチルアミン (9.20 ml, 66.0 mmol) の THF (400 ml) 溶液に氷冷下、4-フルオロフェニルアセチルクロリド (10.9 g, 63.4 mmol) の THF (100 ml) 溶液を 20 分間かけて滴下し、1.5 時間攪拌した後、さらに室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (500 ml) を滴下し、析出した結晶をろ取し、水で洗浄し、化合物 4 (18.9 g) を未乾無色結晶として得た。

## 第4工程

第3工程で得た化合物4 (18.9 g) の酢酸 (180 ml) 溶液を 1.5 時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮して得られた結晶性の残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、化合物5 (12.4 g, 35.6 mmol) を薄褐色結晶として通算収率 52%

5 で得た。

融点 : 151 - 153 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.92 (3H, s), 4.23 (3H, brs), 4.29 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.74 (2H, m).

## 第5工程

- 10 化合物5 (174 mg, 0.500mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に氷冷下、三塩化ほう素の 2 M トルエン溶液 (0.625 ml, 1.25 mmol) を滴下し、1.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (5 ml) に続いて 28% アンモニア水を加え、中和した後、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶性の残さをエタノール-ヘキサンで再結晶を行い、化合物 I-1
- 15 (36.0 mg) を無色結晶として 22% の収率で得た。

融点 : 257 - 260 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ヘキサン

元素分析 : C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

計算値 (%) : C, 57.41; H, 3.61; N, 8.37; Cl, 10.59; F, 5.57.

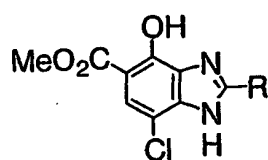
分析値 (%) : C, 57.20; H, 3.50; N, 8.31; Cl, 10.50; F, 5.57.

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.56 (1H, s).

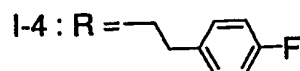
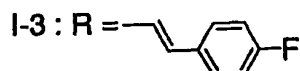
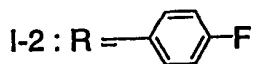
IR (KBr) : 3431, 1672 cm<sup>-1</sup>.

実施例1の合成法に準じ、化合物 I-2~I-5 を合成した。





I-2 ~ I-5



## 化合物 I-2

融点 : 250 - 251 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{15}H_{10}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.5}(EtOH)_{0.6}$  として

5 計算値 (%) : C, 54.45; H, 4.12; N, 7.84; Cl, 9.92; F, 5.32.

分析値 (%) : C, 54.45; H, 3.94; N, 7.92; Cl, 9.83; F, 5.21.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.94 (3H, s), 7.42 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.36 (2H, m),

11.18 (1H, brs), 13.86 (1H, brs).

IR (KBr) : 3408, 1672  $cm^{-1}$ .

## 10 化合物 I-3

融点 : 203 - 206 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{17}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.3}(EtOH)_{0.4}$  として

計算値 (%) : C, 57.69; H, 4.08; N, 7.56; Cl, 9.57; F, 5.13.

分析値 (%) : C, 57.72; H, 3.80; N, 7.66; Cl, 9.40; F, 4.98.

15 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.93 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.29 (2H, m), 7.59

(1H, s), 7.75 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 16.5 Hz).

IR (KBr) : 3323, 1672  $cm^{-1}$ .

## 化合物 I-4

融点 : 192 - 194 °C 再結晶溶媒 : エタノール

20 元素分析 :  $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3(HCl)_{1.0}$  として

計算値 (%) : C, 53.00; H, 3.92; N, 7.27; Cl, 18.41; F, 4.93.

分析値 (%) : C, 52.96; H, 3.83; N, 7.33; Cl, 17.76; F, 4.68.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.10 - 3.28 (4H, m), 3.93 (3H, s), 7.12 (2H, m), 7.30 (2H,

m), 11.14 (1H, brs).

IR (KBr) : 3421, 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-5

融点 : 259 - 261  $^{\circ}\text{C}$  (dec.) 再結晶溶媒 : メタノール

5 元素分析 :  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3(\text{H}_2\text{O})_{0.1}$  として

計算値 (%) : C, 49.54; H, 3.82; N, 11.55; Cl, 14.62.

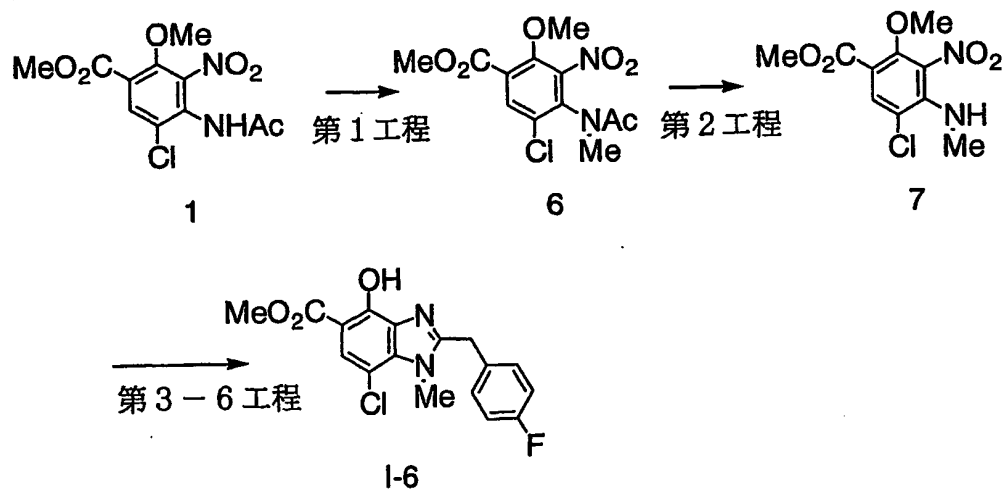
分析値 (%) : C, 49.67; H, 3.74; N, 11.56; Cl, 14.32.

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.53 (1H, s), 11.02 (1H, brs),  
13.24 (1H, brs).

10 IR (KBr) : 3419, 1672  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 2

化合物 I-6



15 第 1 工程

化合物 1 (3.03 g, 10.0 mmol) の DMF (40 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 0.42 g, 10.5 mmol) を 5 分間かけて加え、室温で 1 時間攪拌した後、氷冷下、よう化メチル (0.685 ml, 11.0 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に氷冷下、10%塩酸を加え、pH 3 とした後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、硫酸

ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 6 の粗生成物を褐色油状物として得た。

## 第 2 工程

第 1 工程で得た粗生成物のメタノール (3 ml) 溶液にナトリウムメトキシド  
5 (28%メタノール溶液, 3 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を氷冷した 1  
規定塩酸 (20 ml) にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗  
浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1  
10 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。得られた結晶性の残さ  
を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、化合物 7 (1.02 g, 3.71 mmol) を黄色  
結晶として収率 37%で得た。

## 第 3 ~ 6 工程

実施例 1 の第 2 ~ 5 工程と同様の反応を行い、化合物 I-6 を得た。

融点 : 198 - 201 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジイソプロピルエーテル

15 元素分析 :  $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$  として

計算値 (%) : C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45.

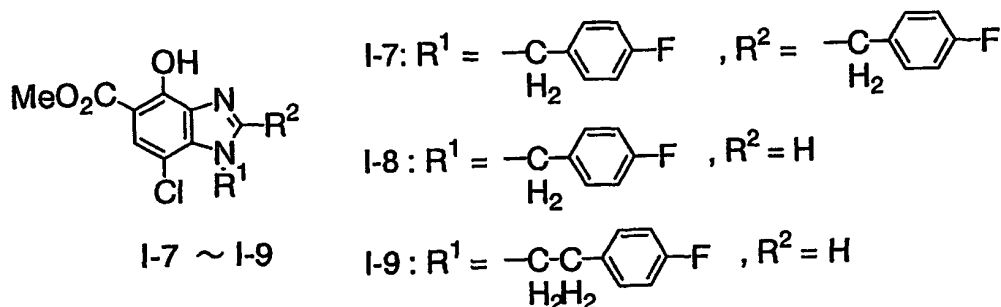
分析値 (%) : C, 58.29; H, 4.03; N, 7.98; Cl, 10.02; F, 5.21.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.16 (2H, m),

7.32 (2H, m), 11.10 (1H, brs).

20 IR (KBr) : 3419, 1670  $cm^{-1}$ .

実施例 2 の合成法に準じ、化合物 I-7 ~ I-9 を合成した。



## 化合物 I-7

融点 : 192 - 195 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチルーヘキサン

元素分析 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$  として

5 計算値 (%) : C, 62.38; H, 3.87; N, 6.33; Cl, 8.01; F, 8.58.

分析値 (%) : C, 62.32; H, 4.05; N, 6.23; Cl, 7.80; F, 8.35.

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.91 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.77 (2H, s), 6.88 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.07 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.55 (1H, s), 11.10 (1H, brs).IR (KBr) : 3431, 1691  $\text{cm}^{-1}$ .

## 10 化合物 I-8

融点 : 156 - 159 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_3(\text{H}_2\text{O})_{0.3}$  として

計算値 (%) : C, 56.50; H, 3.73; N, 8.24; Cl, 10.42; F, 5.59.

分析値 (%) : C, 56.75; H, 3.83; N, 8.27; Cl, 10.11; F, 5.35.

15 NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.90 (3H, s), 5.75 (2H, s), 7.17 (4H, d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.20 (1H, brs).IR (KBr) : 3410, 1674  $\text{cm}^{-1}$ .

## 化合物 I-9

融点 : 205 - 207 °C 再結晶溶媒 : メタノール

20 元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$  として

計算値 (%) : C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45.

分析値 (%) : C, 58.42; H, 4.15; N, 8.05; Cl, 9.76; F, 5.21.

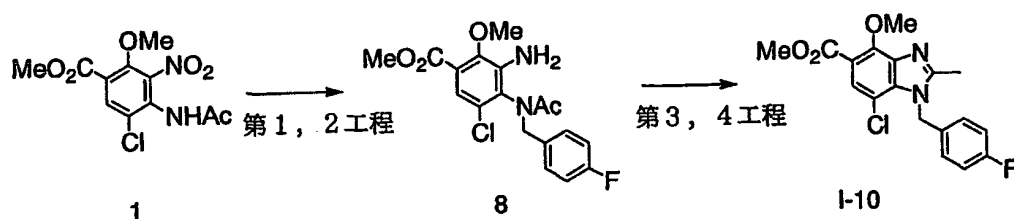
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.12 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.92 (3H, s), 4.70 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.10 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.08 (1H, s), 11.18 (1H, brs).

IR (KBr) : 3423, 1674  $\text{cm}^{-1}$ .

5

### 実施例 3

#### 化合物 I-10



#### 第 1～4 工程

- 10 実施例 2 の第 1 工程、および実施例 1 の第 2、4、5 工程と同様の反応を行い、化合物 I-10 を得た。

融点 : 168 - 170  $^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒 : メタノール-イソプロパノール

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$  として

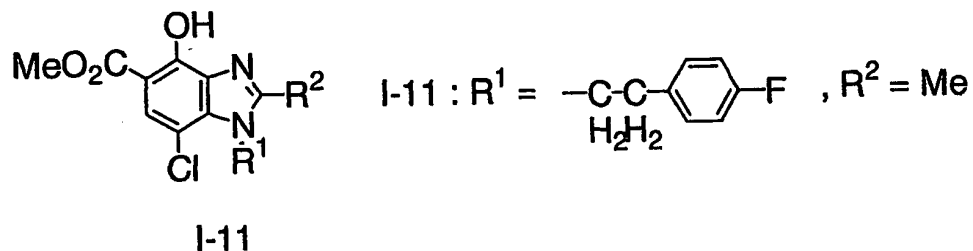
計算値 (%) : C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45.

- 15 分析値 (%) : C, 58.47; H, 3.97; N, 8.08; Cl, 9.90; F, 5.19.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.49 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.74 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.54 (1H, s), 11.10 (1H, brs).

IR (KBr) : 3417, 1699  $\text{cm}^{-1}$ .

- 20 実施例 3 の合成法に準じ、化合物 I-11 を合成した。



化合物 I-11

融点 : 185 - 187 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチルーヘキサン

元素分析 :  $C_{18}H_{16}ClFN_2O_3$  として

5 計算値 (%) : C, 59.59; H, 4.45; N, 7.72; Cl, 9.77; F, 5.24.

分析値 (%) : C, 59.59; H, 4.40; N, 7.70; Cl, 9.43; F, 5.06.

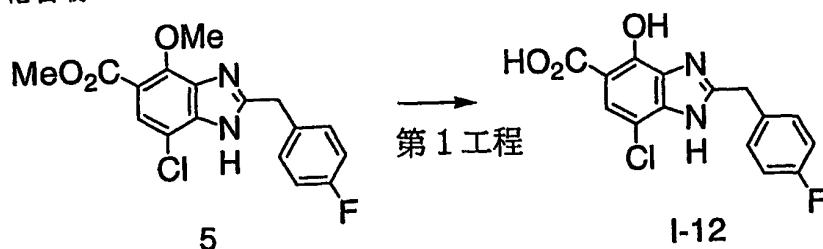
NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.25 (3H, s), 3.10 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.98 (3H, s), 4.59 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.98 (4H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.69 (1H, s), 11.26 (1H, brs).

IR (KBr) : 3419, 1674  $cm^{-1}$ .

10

#### 実施例 4

化合物 I-12



#### 第1工程

- 15 化合物 5 (101 mg, 0.289 mmol) とよう化ナトリウム (351 mg, 2.34 mmol) のアセトニトリル (1.5 ml) 懸濁液に室温でクロロトリメチルシラン (0.295 ml, 2.32 mmol) を加え、48 時間加熱還流した。反応液に室温で水 (5 ml) を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水 (5 ml)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。
- 20 溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解

した後、1 規定塩酸を加え中和し、水 (100 ml) を加えた。析出した結晶をろ取り、水で洗浄した後、減圧下加熱乾燥し、化合物 I-12 (74.9 mg, 0.234 mmol) を薄褐色粉末として収率 81% で得た。

元素分析 :  $C_{15}H_{10}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.4}$  として

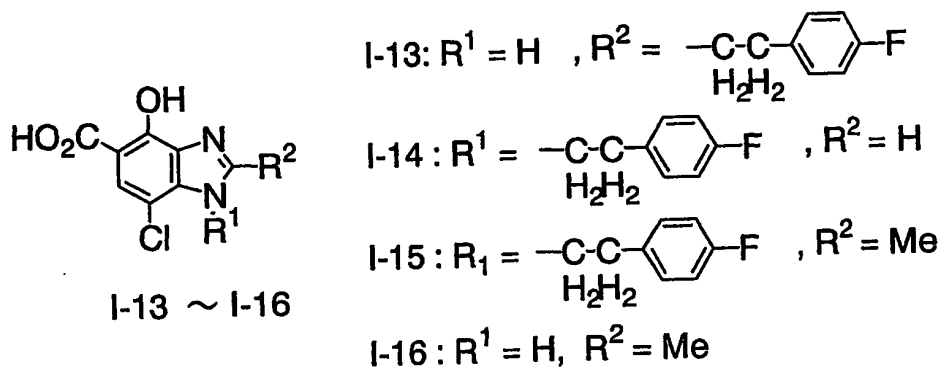
5 計算値 (%) : C, 54.94; H, 3.32; N, 8.54; Cl, 10.81; F, 5.79.

分析値 (%) : C, 54.69; H, 3.32; N, 8.94; Cl, 11.15; F, 5.57.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.20 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.55 (1H, s).

IR (KBr) : 3427, 1630  $cm^{-1}$ .

10 実施例 4 の合成法に準じ、化合物 I-13~I-16 を合成した。



化合物 I-13

元素分析 :  $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.3}$  として

計算値 (%) : C, 56.50; H, 3.73; N, 8.24; Cl, 10.42; F, 5.59.

15 分析値 (%) : C, 56.42; H, 3.68; N, 8.33; Cl, 10.63; F, 5.41.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.13 (4H, s), 7.11 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.55 (1H, s).

IR (KBr) : 3423, 1631  $cm^{-1}$ .

化合物 I-14

融点 : 237 - 239  $^{\circ}C$ .

20 元素分析 :  $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 56.80; H, 3.69; N, 8.28; Cl, 10.48; F, 5.62.

分析値 (%) : C, 56.74; H, 3.62; N, 8.33; Cl, 10.11; F, 5.40.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.12 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.70 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.10 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) : 3421, 1697  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5 化合物 I-15

融点 : 244 - 245  $^{\circ}\text{C}$ .

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3(\text{H}_2\text{O})_{1.4}$  として

計算値 (%) : C, 54.60; H, 4.53; N, 7.49; Cl, 9.48; F, 5.08.

分析値 (%) : C, 54.66; H, 4.14; N, 7.54; Cl, 9.23; F, 4.96.

10 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.26 (3H, s), 3.06 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.55 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.07 - 7.20 (4H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr) : 3421, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

## 化合物 I-16

融点 : 267 - 270  $^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒 : エタノール

15 元素分析 :  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_{0.15}$  として

計算値 (%) : C, 43.88; H, 4.21; N, 17.06; Cl, 14.39.

分析値 (%) : C, 44.15; H, 4.05; N, 16.70; Cl, 14.12.

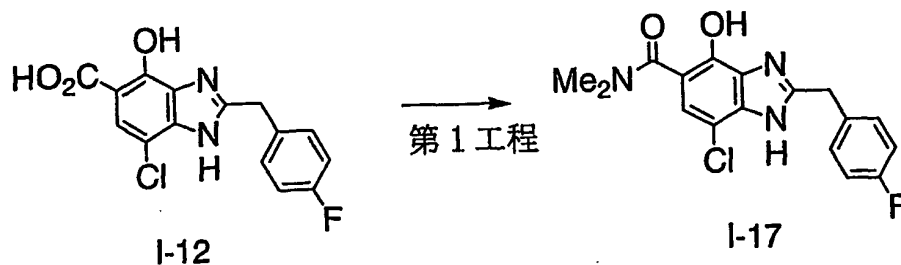
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.44 (3H, s), 7.40 (1H, s).

IR (KBr) : 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

20

## 実施例 5

### 化合物 I-17





## 第 1 工程

化合物 I-12 (67.2 mg, 0.210 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (35.4 mg, 0.262 mmol)、N-メチルモルホリン (0.070ml, 0.64 mmol) およびジメチルアミン塩酸塩 (53.6 mg, 0.657 mmol) の DMF (2 ml) 懸濁液に室温で 1-エチル-  
 5 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (49.4 mg, 0.258 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (5 ml) を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶性の残さをエタノール-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、化合物 I-17 (19.4 mg, 0.0558 mmol) を無色結晶として収  
 10 率 27%で得た。

融点 : 253 - 257 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジイソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{17}H_{15}ClFN_3O_2(H_2O)_{0.1}$  として

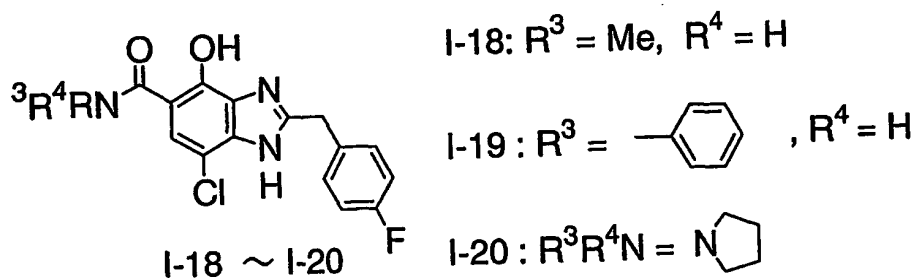
計算値 (%) : C, 58.41; H, 4.38; N, 12.02; Cl, 10.14; F, 5.43.

分析値 (%) : C, 58.25; H, 4.28; N, 11.98; Cl, 10.08; F, 5.18.

15 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.90 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.16 (2H, m), 7.37 (2H, m).

IR (KBr) : 3425, 1603  $cm^{-1}$ .

実施例 5 の合成法に準じ、化合物 I-18~I-20 を合成した。



20

化合物 I-18

融点 : 287 - 291 °C (dec.) 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{16}H_{13}ClFN_3O_2(H_2O)_{0.1}$  として

計算値 (%) : C, 57.27; H, 3.97; N, 12.52; Cl, 10.57; F, 5.66.

分析値 (%) : C, 57.19; H, 3.89; N, 12.35; Cl, 10.28; F, 5.38.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.82 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.17 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.72 (1H, s).

5 IR (KBr) : 3386, 1604  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-19

融点 : 184 - 186 °C 再結晶溶媒 : メタノール-ジイソプロピルエーテル

元素分析 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{O}_2(\text{HCl})_{1.0}(\text{H}_2\text{O})_{0.3}$  として

計算値 (%) : C, 57.63; H, 3.82; N, 9.60; Cl, 16.20; F, 4.34.

10 分析値 (%) : C, 57.60; H, 3.81; N, 9.89; Cl, 15.95; F, 4.29.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.32 (2H, s), 7.14 - 7.24 (3H, m), 7.39 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.46 (2H, m), 7.3972 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.17 (1H, s), 10.53 (1H, brs).

IR (KBr) : 3423, 1601  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-20

15 融点 : 268 - 272 °C (dec.) 再結晶溶媒 : メタノール-テトラヒドロフラン-ジイソプロピルエーテル

元素分析 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_2$  として

計算値 (%) : C, 61.05; H, 4.58; N, 11.24; Cl, 9.48; F, 5.08.

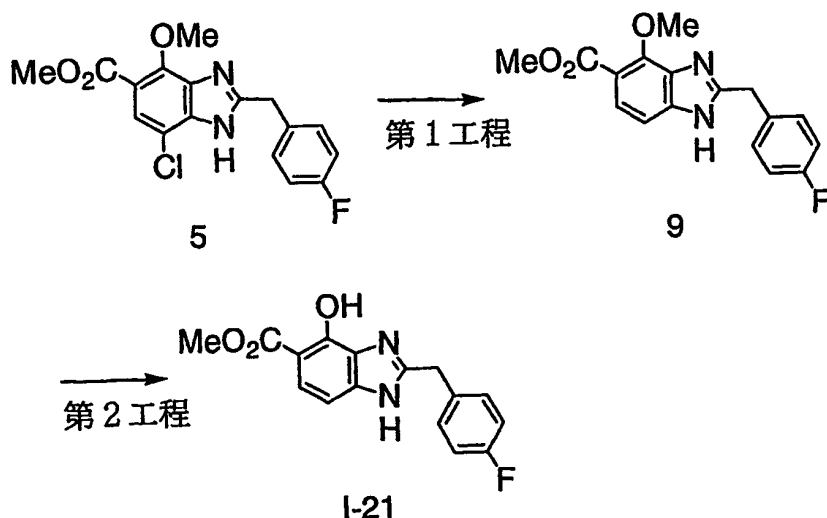
分析値 (%) : C, 60.82; H, 4.49; N, 11.23; Cl, 9.36; F, 4.84.

20 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.80 - 1.87 (4H, m), 3.25 - 3.56 (4H, m), 4.19 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.07 - 7.22 (3H, m), 7.38 (2H, m), 12.90 (1H, brs).

IR (KBr) : 3425, 1591  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 6

25 化合物 I-21



## 第1工程

化合物 5 (2.50 g, 7.17 mmol)、10%パラジウム炭素 (499 mg)、トリエチルアミン (10 ml) のメタノール懸濁液を 4 気圧の水素雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液から溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮して得られた結晶性の残さを酢酸エチル-ヘキサノ-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、化合物 9 (2.18 g, 6.93 mmol) を無色結晶として収率 97% で得た。

## 10 第2工程

実施例 1 の第 5 工程と同様の反応を行い、化合物 I-21 を得た。

融点 : 199 - 201 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジイソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{16}H_{13}FN_2O_3(HCl)_{1.0}$  として

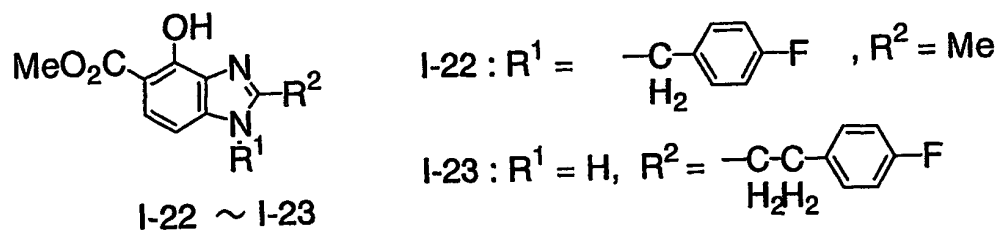
計算値 (%) : C, 57.07; H, 4.19; N, 8.32; Cl, 10.53; F, 5.64.

15 分析値 (%) : C, 56.90; H, 4.21; N, 8.45; Cl, 10.29; F, 5.68.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.29 (1H, brs).

IR (KBr) : 3417, 1678  $cm^{-1}$ .

実施例 6 の合成法に準じ、化合物 I-22～I-23 を合成した。



化合物 I-22

融点 : 202 - 204 °C.

5 元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3(\text{HCl})_{0.1}$  として

計算値 (%) : C, 64.22; H, 4.79; N, 8.81; Cl, 1.11; F, 5.98.

分析値 (%) : C, 64.53; H, 4.72; N, 8.80; Cl, 1.09; F, 5.75.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.51 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 (4H, d, J = 7.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.27 (1H,

10 brs).

IR (KBr) : 3417, 1666  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-23

融点 : 222 - 225 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3(\text{HCl})_{1.0}$  として

15 計算値 (%) : C, 58.21; H, 4.60; N, 7.99; Cl, 10.11; F, 5.42.

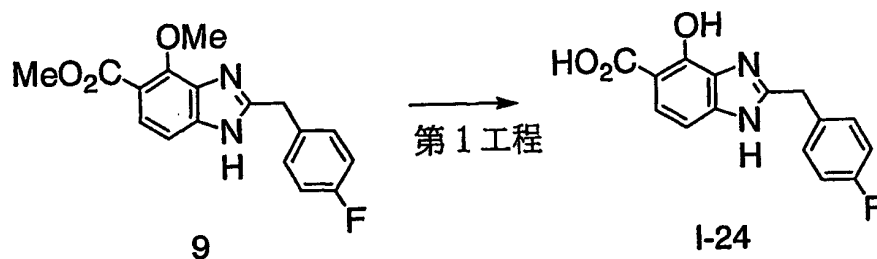
分析値 (%) : C, 58.03; H, 4.49; N, 8.02; Cl, 9.83; F, 5.20.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.21 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.95 (3H, s), 7.13 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 11.28 (1H, brs).

20 IR (KBr) : 3423, 1684  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 7

化合物 I-24



## 第1工程

実施例4の第1工程と同様の反応を行い、化合物 I-24 を得た。

元素分析 :  $C_{15}H_{11}FN_2O_3(H_2O)_{0.5}$  として

5 計算値 (%) : C, 61.02; H, 4.10; N, 9.49; F, 6.43.

分析値 (%) : C, 61.26; H, 3.83; N, 9.56; F, 6.05.

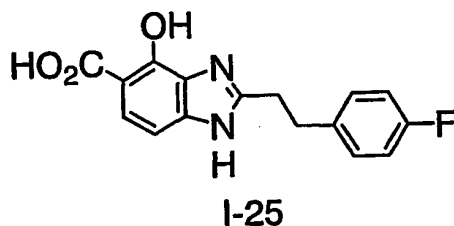
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.21 (3H, s), 6.96 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.17 (2H, m), 7.39

(2H, m), 7.59 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz).

IR (KBr) : 3431, 1631  $cm^{-1}$ .

10

実施例7の合成法に準じ、化合物 I-25 を合成した。



化合物 I-25

融点 : 152 - 155  $^{\circ}C$ .

15 元素分析 :  $C_{16}H_{13}FN_2O_3(HCl)_{0.2}(H_2O)_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 61.76; H, 4.41; N, 9.00; Cl, 2.28; F, 6.11.

分析値 (%) : C, 61.64; H, 4.38; N, 9.04; Cl, 1.89; F, 5.85.

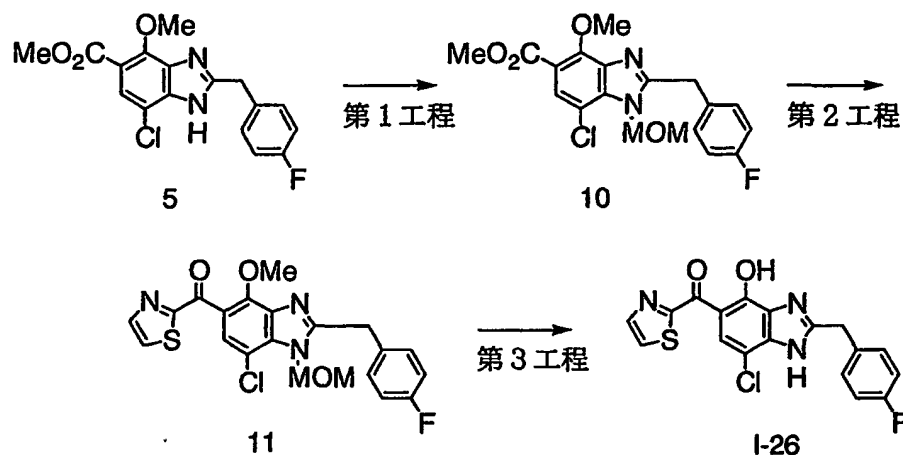
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.07 - 3.23 (4H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.11 (2H,

m), 7.27 (2H, m), 7.63 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

20 IR (KBr) : 3421, 1631  $cm^{-1}$ .

## 実施例 8

## 化合物 I-26



## 5 第 1 工程

水素化ナトリウム (60%, 130 mg, 3.36 mmol) の THF 懸濁液に氷冷下、化合物 5 (900 mg, 2.58 mmol) の DMF-THF (1:2 v/v, 3 ml) 溶液を滴下した後、45 分間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (10 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶性の残さをジイソプロピルエーテル-ヘキサンに懸濁させた後、ろ取し、化合物 10 の位置異性体の混合物 (894 mg, 2.28 mmol) を無色結晶として収率 88% で得た。

## 第 2 工程

n-ブチルリチウム (1.50 M ヘキサン溶液, 0.305 ml, 0.458 mmol) のジエチルエーテル溶液に -78°C で 2-プロモチアゾール (0.0413 ml, 0.458 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した後、上記化合物 10 (151 mg, 0.383 mmol) の THF-ジエチルエーテル (4:1 v/v, 2.5 ml) 溶液を加え、30 分間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 ml)、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (5 ml)、飽和食塩水 (5 ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 11 の粗生成物を褐色油状物として得た。

## 第3工程

上記粗生成物 11 の酢酸 (1.5 ml) 溶液に 47%臭化水素酸水溶液 (4 ml) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液に氷冷下、5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、水を加えた。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、メタノールで再結晶を行い、化合物 I-26 (46.3 mg, 1.19 mmol) を黄色結晶として通算収率 31% で得た。

融点 : 137 - 139 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{18}H_{11}ClFN_3O_2S(H_2O)_{1.3}$  として

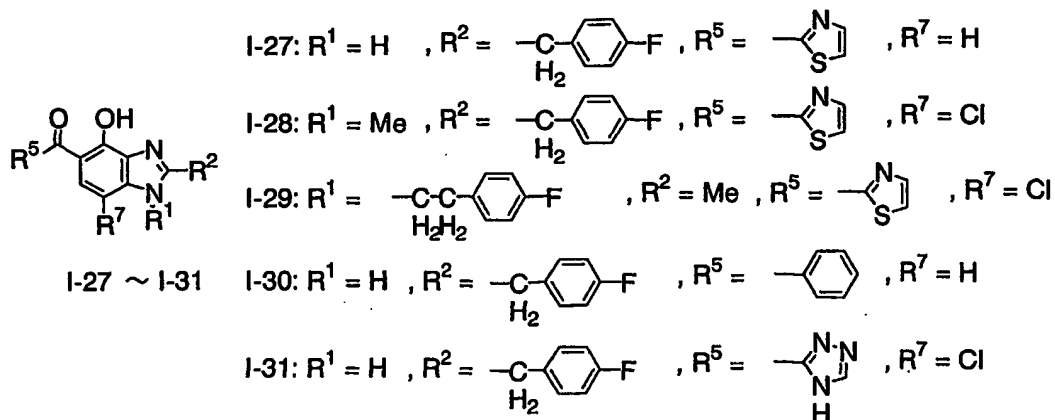
計算値 (%) : C, 52.57; H, 3.33; N, 10.22; Cl, 8.62; F, 4.62; S, 7.80.

10 分析値 (%) : C, 52.47; H, 3.01; N, 9.96; Cl, 8.72; F, 4.60; S, 7.84.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.23 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.40 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.92 (1H, s), 13.33 (1H, brs).

IR (KBr) : 3429, 1631  $cm^{-1}$ .

15 実施例 8 の合成法に準じ、化合物 I-27~I-31 を合成した。



化合物 I-27

融点 : 239 - 240 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{18}H_{12}FN_3O_2S(H_2O)_{0.1}$  として

20 計算値 (%) : C, 60.87; H, 3.46; N, 11.83; F, 5.35; S, 9.03.

分析値 (%) : C, 60.76; H, 3.36; N, 11.77; F, 5.10; S, 9.00.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.20 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.39 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 13.06 (1H, brs).

IR (KBr): 3440, 1637  $\text{cm}^{-1}$ .

5 化合物 I-28

融点: 258 - 261  $^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒: メタノール-テトラヒドロフラン-アセトニトリル

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 (%): C, 56.79; H, 3.26; N, 10.46; Cl, 8.82; F, 4.73; S, 7.98.

10 分析値 (%): C, 56.62; H, 3.18; N, 10.37; Cl, 8.77; F, 4.60; S, 7.83.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.34 (2H, m), 8.29 - 8.36 (2H, m), 8.86 (1H, s), 12.90 (1H, brs).

IR (KBr): 3433, 1639  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-29

15 融点: 208 - 211  $^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 (%): C, 57.76; H, 3.64; N, 10.10; Cl, 8.52; F, 4.57; S, 7.71.

分析値 (%): C, 57.61; H, 3.48; N, 10.01; Cl, 8.22; F, 4.39; S, 7.51.

20 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.32 (3H, s), 3.10 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.62 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.08 - 7.23 (4H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.83 (1H, s), 12.78 (1H, brs).

IR (KBr): 3433, 1643  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-30

融点: 189 - 192  $^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒: メタノール-酢酸エチル

25 元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2(\text{HBr})_{1.0}$  として

計算値 (%): C, 59.03; H, 3.77; N, 6.56; Br, 18.70; F, 4.45.

分析値 (%): C, 58.85; H, 3.65; N, 6.68; Br, 19.09; F, 4.38.



NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.44 (2H, s), 7.20 - 7.29 (3H, m), 7.43 - 7.51 (3H, m),  
7.54 - 7.62 (2H, m), 7.65 - 7.75 (3H, m), 12.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3431, 1658  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-31

5 融点: 287 - 289  $^{\circ}\text{C}$  (dec.) 再結晶溶媒: メタノール-テトラヒドロフラン

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClFN}_5\text{O}_2(\text{HBr})_{0.15}(\text{H}_2\text{O})_{0.5}$  として

計算値 (%): C, 51.97; H, 3.12; N, 17.82; Br, 3.05; Cl, 9.02; F, 4.84.

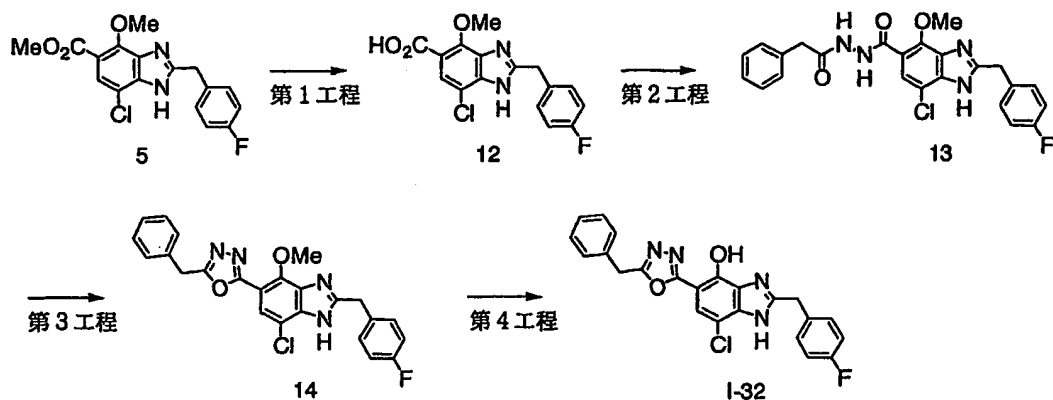
分析値 (%): C, 52.07; H, 3.24; N, 17.56; Br, 2.94; Cl, 8.78; F, 4.69.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.24 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.40 (2H, m), 8.69 (1H, s),  
10 8.76 (1H, brs), 12.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3440, 1649  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 9

化合物 I-32



### 第1工程

化合物 5 (1.36 g, 3.90 mmol) のエタノール溶液に室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、3.5時間加熱還流した。反応液に氷冷下、2規定塩酸を加え pH  
20 5とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶性の残さを酢酸エチル-

メタノール-ヘキサンで再結晶を行い、化合物 12 (1.06 g, 3.17 mmol) を無色結晶として 81%の収率で得た。

融点 : 201 - 205 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.93 (3H, brs), 4.22 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.39 (2H, m),

5 7.53 (1H, s).

#### 第2工程

上記化合物 12 (337 mg, 1.01 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (207 mg, 1.53 mmol)、およびフェニル酢酸ヒドラジド (234 mg, 1.53 mmol) の THF (3 ml) 懸濁液に室温で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩  
10 酸塩 (291 mg, 1.52 mmol) を加え、5.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (15 ml) を加え、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、減圧下加熱乾燥し、化合物 13 の粗生成物 (470 mg) を無色結晶として得た。

#### 第3工程

上記粗生成物 13 (401 mg) とオキシ塩化リン (4 ml) の混合物を 2 時間加熱還  
15 流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下留去して得られた残さに、氷水に続いて 28%アンモニア水を加え、中和した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、減圧下加熱乾燥し、化合物 14 の粗生成物 (251 mg) を無色結晶として得た。

#### 第4工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-32 を得た。

20 融点 : 169 - 172 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

元素分析 : C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>0.3</sub> として

計算値 (%) : C, 62.75; H, 3.80; N, 12.73; Cl, 8.05; F, 4.32.

分析値 (%) : C, 62.72; H, 3.69; N, 12.79; Cl, 7.62; F, 4.16.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 4.22 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.26 - 7.55 (8H,

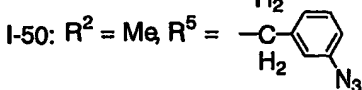
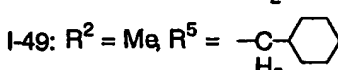
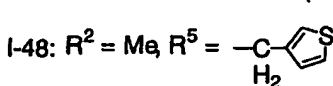
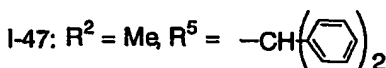
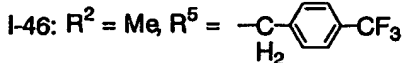
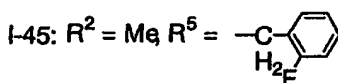
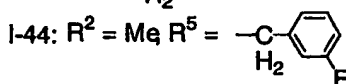
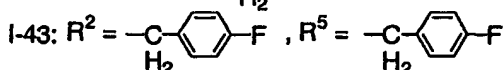
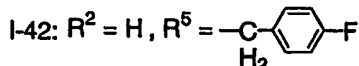
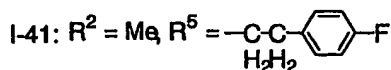
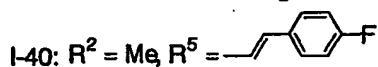
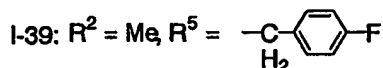
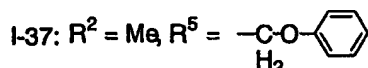
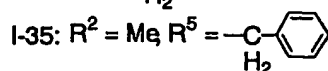
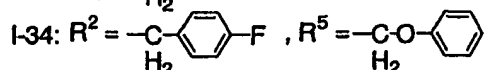
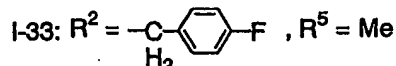
25 m).

IR (KBr) : 3411 cm<sup>-1</sup>.

実施例 9 の合成法に準じ、化合物 I-33~I-50 を合成した。



I-33 ~ I-50



#### 化合物 I-33

融点 : 206 - 208 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

5 元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{O}_2(\text{i-PrOH})_{0.1}(\text{H}_2\text{O})_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 56.41; H, 3.61; N, 15.21; Cl, 9.62; F, 5.16.

分析値 (%) : C, 56.48; H, 3.46; N, 15.13; Cl, 9.28; F, 4.92.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.66 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.60 (1H, s).

10 IR (KBr) : 3429  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 化合物 I-34

融点 : 180 - 182 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

元素分析 :  $C_{23}H_{16}ClFN_4O_3(HCl)_{0.1}(H_2O)_{0.3}$  として

計算値 (%) : C, 60.07; H, 3.66; N, 12.18; Cl, 8.48; F, 4.13.

分析値 (%) : C, 60.10; H, 3.36; N, 12.35; Cl, 8.54; F, 3.98.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.35 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.99 - 7.11 (3H, m), 7.23 - 7.39

5 (6H, m), 7.65 (1H, s).

IR (KBr) :  $3421\text{ cm}^{-1}$ .

化合物 I-35

融点 : 255 - 257 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{17}H_{13}ClN_4O_2(EtOH)_{0.2}$  として

10 計算値 (%) : C, 59.71; H, 4.09; N, 16.01; Cl, 10.13.

分析値 (%) : C, 59.44; H, 3.96; N, 16.18; Cl, 9.98.

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.27 - 7.50 (6H, m), 10.55 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr) :  $3410\text{ cm}^{-1}$ .

15 化合物 I-36

融点 : 262 - 265 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{11}H_9ClN_4O_2$  として

計算値 (%) : C, 49.92; H, 3.43; N, 21.17; Cl, 13.40.

分析値 (%) : C, 49.68; H, 3.38; N, 21.00; Cl, 13.32.

20 NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.50 (1H, s), 10.50 (1H, brs), 12.94 (1H, brs).

IR (KBr) :  $3421\text{ cm}^{-1}$ .

化合物 I-37

融点 : 266 - 268 °C 再結晶溶媒 : エタノール

25 元素分析 :  $C_{17}H_{13}ClN_4O_3(H_2O)_{0.8}$  として

計算値 (%) : C, 55.55; H, 3.89; N, 15.24; Cl, 9.64.

分析値 (%) : C, 55.63; H, 3.77; N, 15.08; Cl, 9.60.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.55 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.03 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.54 (1H, brs), 10.48 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).

IR (KBr) : 3384  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-38

5 融点 : > 300 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-メタノール

元素分析 :  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2(\text{H}_2\text{O})_{0.4}$  として

計算値 (%) : C, 57.55; H, 3.56; N, 16.78; Cl, 10.62.

分析値 (%) : C, 57.30; H, 3.76; N, 16.67; Cl, 10.86.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.56 (3H, s), 7.60 - 7.71 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.13 -

10 8.24 (2H, m), 10.59 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).

IR (KBr) : 3415  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-39

融点 : 247 - 249 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{O}_2$  として

15 計算値 (%) : C, 56.91; H, 3.37; N, 15.62; Cl, 9.88; F, 5.30.

分析値 (%) : C, 56.76; H, 3.42; N, 15.58; Cl, 10.16; F, 5.08.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.42 - 7.53 (3H, m), 10.61 (1H, brs), 12.95 (1H, brs).

IR (KBr) : 3338  $\text{cm}^{-1}$ .

20 化合物 I-40

融点 : > 300 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-メタノール

元素分析 :  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{O}_2(\text{CHCl}_3)_{0.3}(\text{H}_2\text{O})_{0.5}$  として

計算値 (%) : C, 52.89; H, 3.23; N, 13.48; Cl, 16.21; F, 4.57.

分析値 (%) : C, 52.56; H, 3.13; N, 13.41; Cl, 16.54; F, 4.37.

25 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.55 (3H, s), 7.31 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.70 - 7.98 (3H, m), 10.60 (1H, brs), 13.01 (1H, brs).

IR (KBr) : 3367  $\text{cm}^{-1}$ .

## 化合物 I-41

融点 : 175 - 177 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{18}H_{14}ClFN_4O_2$  として

計算値 (%) : C, 57.99; H, 3.79; N, 15.03; Cl, 9.51; F, 5.10.

5 分析値 (%) : C, 57.88; H, 3.76; N, 14.99; Cl, 9.12; F, 5.07.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 3.12 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.27 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.12 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.50 (1H, s), 10.55 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).IR (KBr) : 3423  $cm^{-1}$ .

## 10 化合物 I-42

融点 : 250 - 253 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-メタノール

元素分析 :  $C_{16}H_{10}ClFN_4O_2(S)_{0.75}(H_2O)_{0.5}$  として

計算値 (%) : C, 50.87; H, 2.93; N, 14.83; Cl, 9.38; F, 5.03; S, 6.37.

分析値 (%) : C, 50.90; H, 2.63; N, 14.83; Cl, 9.47; F, 4.82; S, 6.32.

15 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.39 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.39 (1H, s), 10.52 (1H, brs), 13.29 (1H, brs).IR (KBr) : 3431  $cm^{-1}$ .

## 化合物 I-43

融点 : 103 - 105 °C 再結晶溶媒 : メタノール

20 元素分析 :  $C_{16}H_{10}ClFN_4O_2(MeOH)_{0.5}(H_2O)_{0.5}$  として

計算値 (%) : C, 59.07; H, 3.80; N, 11.72; Cl, 7.42; F, 7.95.

分析値 (%) : C, 59.09; H, 3.72; N, 11.90; Cl, 7.29; F, 7.82.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.22 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 10.56 (1H, brs), 13.18 (1H, brs).25 IR (KBr) : 3423  $cm^{-1}$ .

## 化合物 I-44

融点 : 246 - 250 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

元素分析 :  $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2(H_2O)_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 56.35; H, 3.45; N, 15.46; Cl, 9.78; F, 5.24.

分析値 (%) : C, 56.43; H, 3.19; N, 15.51; Cl, 9.98; F, 5.05.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.15 (1H, m), 7.22 - 7.33 (2H, m), 7.38 - 7.53 (2H, m), 10.52 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr) : 3429  $cm^{-1}$ .

化合物 I-45

融点 : 272 - 276 °C 再結晶溶媒 : メタノール-イソプロパノール

元素分析 :  $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2(i-PrOH)_{0.1}(H_2O)_{0.2}$  として

10 計算値 (%) : C, 56.41; H, 3.61; N, 15.21; Cl, 9.62; F, 5.16.

分析値 (%) : C, 56.28; H, 3.31; N, 15.32; Cl, 9.47; F, 5.03.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.20 - 7.32 (2H, m), 7.35 - 7.56 (3H, m), 10.51 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr) : 3408  $cm^{-1}$ .

15 化合物 I-46

融点 : 163 - 166 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_2(H_2O)_{0.4}$  として

計算値 (%) : C, 51.97; H, 3.10; N, 13.47; Cl, 8.52; F, 13.70.

分析値 (%) : C, 51.79; H, 2.81; N, 13.57; Cl, 8.74; F, 13.67.

20 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 4.52 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.41 - 7.80 (5H, m), 10.39 (1H, brs), 12.97 (1H, brs).

IR (KBr) : 3411  $cm^{-1}$ .

化合物 I-47

融点 : 268 - 270 °C 再結晶溶媒 : アセトニトリル

25 元素分析 :  $C_{23}H_{17}ClN_4O_2(H_2O)_{0.1}$  として

計算値 (%) : C, 65.98; H, 4.14; N, 13.58; Cl, 8.47.

分析値 (%) : C, 65.86; H, 4.06; N, 13.40; Cl, 8.48.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 6.08 (2H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.26 - 7.53 (11H, m), 10.47 (1H, brs), 12.97 (1H, brs).

IR (KBr) : 3421  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-48

5 融点 : 249 - 252 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}(\text{S})_{0.1}$  として

計算値 (%) : C, 51.48; H, 3.17; N, 16.01; Cl, 10.13; S, 10.08.

分析値 (%) : C, 51.36; H, 3.08; N, 15.95; Cl, 9.88; S, 10.07.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.17 (1H, m), 7.51 (2H, m),  
10 7.57 (1H, m), 10.57 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr) : 3429  $\text{cm}^{-1}$ .

化合物 I-49

融点 : 263 - 266 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2(\text{H}_2\text{O})_{0.2}$  として

15 計算値 (%) : C, 58.27; H, 5.58; N, 15.99; Cl, 10.12.

分析値 (%) : C, 58.38; H, 5.50; N, 16.03; Cl, 10.10.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.99 - 1.34 (5H, m), 1.58 - 1.91 (6H, m), 2.54 (3H, s),  
2.84 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 7.51 (1H, s), 10.51 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr) : 3419  $\text{cm}^{-1}$ .

20 化合物 I-50

融点 : 169 - 173 °C 再結晶溶媒 : メタノール-イソプロパノール

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_7\text{O}_2(\text{HBr})_{0.7}(\text{H}_2\text{O})_{0.8}$  として

計算値 (%) : C, 45.09; H, 3.18; N, 21.65; Br, 12.35; Cl, 7.83.

分析値 (%) : C, 45.19; H, 3.20; N, 21.30; Br, 12.38; Cl, 7.64.

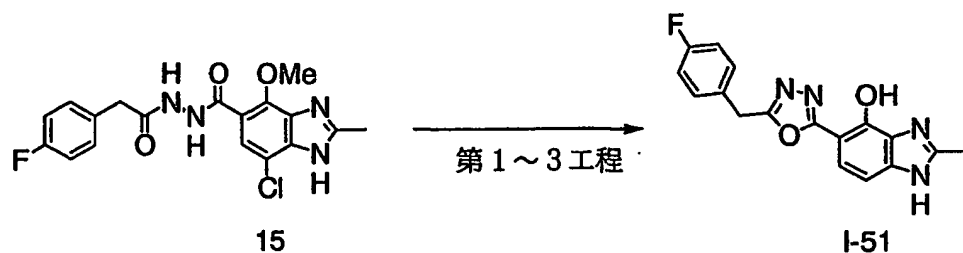
25 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.64 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.18 - 7.28 (2H, m),  
7.43 (1H, m), 7.65 (1H, s).

IR (KBr) : 3408, 2114  $\text{cm}^{-1}$ .



## 実施例 10

## 化合物 I-51



## 5 第 1 工程 - 第 3 工程

実施例 6 の第 1 工程、実施例 9 の第 3 工程、および実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-51 を得た。

融点 : 228 - 231 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{17}H_{13}FN_4O_2(H_2O)_{0.1}$  として

10 計算値 (%) : C, 62.61; H, 4.08; N, 17.18; F, 5.83.

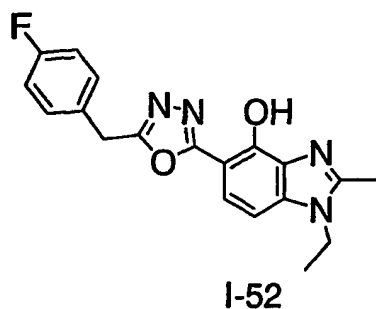
分析値 (%) : C, 62.44; H, 4.07; N, 17.03; F, 5.67.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.50 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.21 (2H, m), 7.40 - 7.51 (3H, m), 10.42 (1H, brs), 12.51 (1H, brs).

IR (KBr) : 3408  $cm^{-1}$ .

15

実施例 10 の合成法に準じ、化合物 I-52 を合成した。



## 化合物 I-52

融点 : 172 - 173 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

元素分析 :  $C_{19}H_{17}FN_4O_2$  として

計算値 (%) : C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

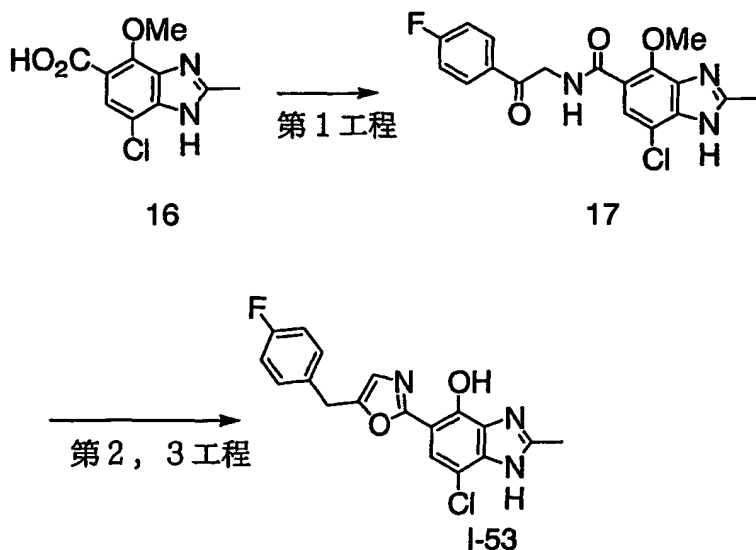
分析値 (%) : C, 64.65; H, 4.71; N, 15.78; F, 5.32.

- 5 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.41 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.64 (3H, s), 4.15 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 4.27 (2H, s), 6.89 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.06 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 10.54 (1H, brs).

IR (KBr) :  $3431\text{ cm}^{-1}$ .

#### 10 実施例 11

化合物 I-53



#### 第 1 工程

- 化合物 16 (502 mg, 2.09 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (297 mg, 2.20 mmol)、および 1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン塩酸塩 (445 mg, 2.19 mmol) の THF-DMF (5:1 v/v, 12 ml) 懸濁液に室温で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (424 mg, 2.21 mmol) を加え、50 分間攪拌した後、N-メチルモルホリン (0.455 ml, 4.14 mmol) を滴下し、2 時間攪拌した。反応液に室温で水 (50 ml) を加え、析出した結晶をろ取し、水で洗

浄した後、減圧下加熱乾燥し、化合物 17 の粗生成物 (549 mg) を薄褐色結晶として得た。

## 第 2、3 工程

実施例 10 の第 2 工程および実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物  
5 I-53 を得た。

融点 : 242 - 245 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{18}H_{13}ClFN_3O_2(HCl)_{0.1}(H_2O)_{0.1}$  として

計算値 (%) : C, 59.52; H, 3.69; N, 11.57; Cl, 10.74; F, 5.23.

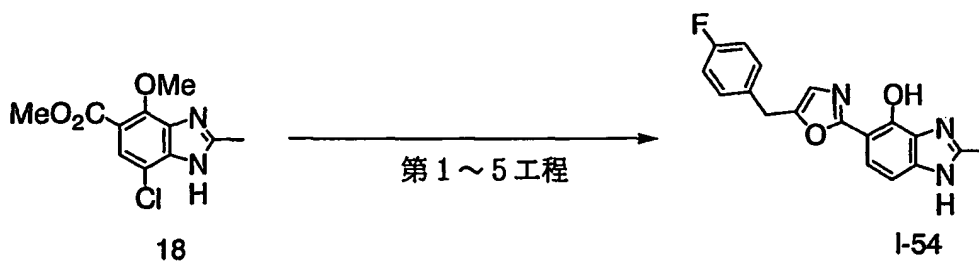
分析値 (%) : C, 59.40; H, 3.55; N, 11.47; Cl, 10.85; F, 5.31.

10 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.41 (2H, m),  
7.49 (1H, s), 11.64 (1H, brs), 13.13 (1H, brs).

IR (KBr) : 3421  $cm^{-1}$ .

## 実施例 12

15 化合物 I-54



## 第 1 ~ 5 工程

実施例 6 の第 1 工程、実施例 9 の第 1 工程、実施例 11 の第 1 工程、実施例 1  
0 の第 2 工程および実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-54 を得た。

20 融点 : 208 - 210 °C 再結晶溶媒 : アセトニトリル

元素分析 :  $C_{18}H_{14}FN_3O_2(HCl)_{0.4}(H_2O)_{0.6}$  として

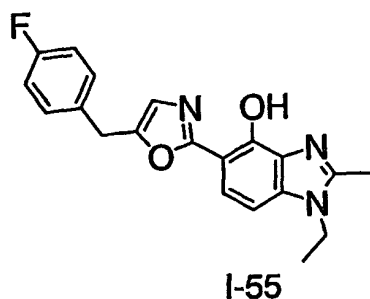
計算値 (%) : C, 62.32; H, 4.47; N, 12.11; Cl, 4.09; F, 5.48.

分析値 (%) : C, 62.25; H, 4.14; N, 12.12; Cl, 4.12; F, 5.54.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.55 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.13 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.18 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.56 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 11.71 (1H, brs).

IR (KBr): 3425  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5 実施例 1 2 の合成法に準じ、化合物 I-55 を合成した。



化合物 I-55

融点: 150 - 151  $^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒: 酢酸エチルーヘキサン

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$  として

- 10 計算値 (%): C, 68.36; H, 5.16; N, 11.96; F, 5.41.

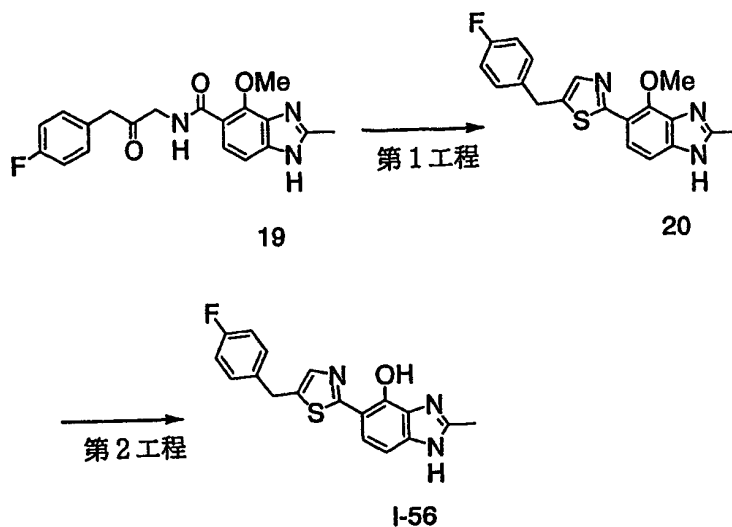
分析値 (%): C, 68.31; H, 5.15; N, 11.90; F, 5.36.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.62 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.84 (1H, m), 6.84 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.04 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 11.76 (1H, brs).

- 15 IR (KBr): 3433  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 1 3

化合物 I-56



## 第1工程

化合物 19 (302 mg, 0.850 mmol) とローソン試薬 (691 mg, 1.71 mmol) のピリジン (4.5 ml) 溶液を 110°C で 2 時間攪拌した。反応液を冷却した後、酢酸エチルで希釈し、0.1 規定塩酸 (15 ml x 2)、水 (15 ml)、飽和食塩水 (15 ml) で洗淨した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 20 (126 mg, 0.357 mmol) を黄色結晶として収率 42% で得た。

## 10 第2工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-56 を得た。

融点 : 234 - 238 °C 再結晶溶媒 : メタノール-ジエチルエーテル

元素分析 :  $C_{18}H_{15}ClFN_3OS(HCl)_{1.0}(H_2O)_{0.4}$  として

計算値 (%) : C, 56.44; H, 4.16; N, 10.97; Cl, 9.26; F, 4.96; S, 8.37.

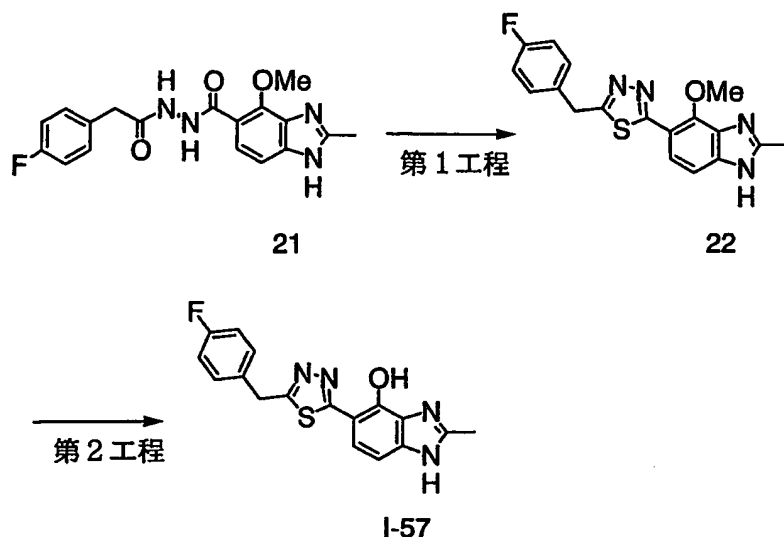
15 分析値 (%) : C, 56.52; H, 4.21; N, 10.82; Cl, 9.46; F, 4.85; S, 8.16.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.75 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.18 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (1H, s), 13.03 (1H, brs), 14.99 (1H, brs).

IR (KBr) : 3423  $cm^{-1}$ .

## 実施例 1 4

## 化合物 I-57



## 5 第1工程

実施例 1 3 の第 1 工程と同様の反応を行って、化合物 22 を得た。

## 第2工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行って、化合物 I-57 を得た。

融点 : 249 - 253 °C 再結晶溶媒 : メタノール

10 元素分析 :  $C_{17}H_{13}FN_4OS(H_2O)_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 59.36; H, 3.93; N, 16.29; F, 5.52; S, 9.32.

分析値 (%) : C, 59.32; H, 3.76; N, 16.20; F, 5.46; S, 9.37.

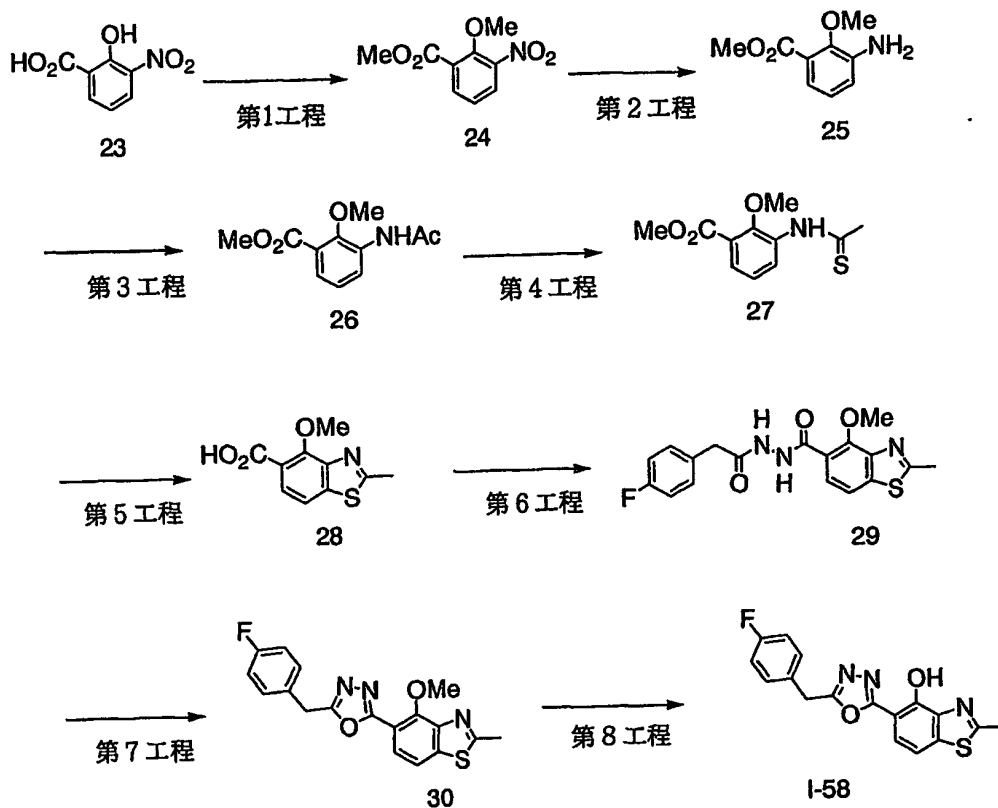
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.51 (3H, s), 4.46 (2H, s), 7.02 (1H, brd,  $J = 8.7$  Hz),

7.19 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.94 (1H, brs), 12.48 (1H, brs).

15 IR (KBr) : 3423  $cm^{-1}$ .

## 実施例 1 5

## 化合物 I-58



## 第1工程

3-ニトロサリチル酸 23 (18.3 g, 0.100 mol) のアセトン (400 ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (31.8 g, 0.230 mol) と硫酸ジメチル (21.8 ml, 0.230 mol) を加え、50℃で15時間攪拌した。冷却後、反応液をろ過し無機塩をアセトンで洗浄した。ろ液を濃縮後、水と10%塩酸 (40 ml) を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 24 の粗生成物 (23.3 g, quant.) を無色油状物として得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz).

## 第2工程

化合物 24 (14.6 g, 0.0693 mol) の 99.5%エタノール (300 ml) 溶液に室温で水 (30 ml)、鉄粉 (15.5 g, 0.277 mol)、塩化アンモニウム (1.85 g, 0.0347 mol)

を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し無機物をエタノールで洗  
浄した。ろ液を濃縮後、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸  
エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次  
洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 25 の粗生成物  
5 (11.4 g, 91%) を無色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz),  
6.95 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz).

### 第 3 工程

化合物 25 (11.4 g, 0.0628 mol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に室温  
10 でピリジン (10.2 ml, 0.126 mol)、無水酢酸 (8.90 ml, 0.0941 mol) を加え、氷  
冷下で 1 時間 30 分、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液を 10% 塩酸 (35  
ml) - 氷水 - 酢酸エチルの混合物中に注ぎ、これを酢酸エチルで抽出した。有機層  
を 5% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナ  
トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた結晶をろ取し、ヘキサン-酢  
15 酸エチル (4:1) で洗浄して、化合物 26 の粗生成物 (12.7 g, 90%) を無色結晶とし  
て得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.1,  
8.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.55 (1H, dd, J=8.1,  
1.8 Hz).

### 20 第 4 工程

化合物 26 (11.9 g, 0.0535 mol) のトルエン (150 ml) 懸濁液に室温で Lawesson  
試薬 (10.8 g, 0.0267 mol) を加え、70 °C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エ  
チルで希釈した後、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得  
られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチ  
25 ル (2:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して結晶性の残さを得、これ  
をヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄して、化合物 27 (12.2 g, 95%) を黄  
色結晶として得た。



NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 9.01 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 9.14 (1H, brs).

#### 第5工程

- 5 化合物 27 (3.35 g, 14.0 mmol) とフェリシアン化カリウム (9.22 g, 28.0 mmol) の水溶液 (55 ml) に 60 °C で 6N-KOH (9.30 ml, 56.0 mmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を 10 % 塩酸 (20 ml) - 氷水 - 酢酸エチルの混合物中に注ぎ、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラム
- 10 クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (15:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して結晶性の残さを得、これをジイソプロピルエーテル-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄して、化合物 28 (1.52 g, 49%) を無色結晶として得た。

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.83 (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz), 12.91 (1H, brs).
- 15

#### 第6工程

実施例 9 の第 2 工程と同様の反応を行い、化合物 29 (収率 94%) を無色結晶として得た。

- NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.85 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.49 (3H, s), 7.04 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.30 (1H, d, J=6.9 Hz), 10.93 (1H, d, J=6.9 Hz).
- 20

#### 第7工程

実施例 9 の第 3 工程と同様の反応を行い、化合物 30 (収率 91%) を無色結晶として得た。

- NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.87 (3H, s), 4.24 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.4 Hz).
- 25

#### 第8工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-58 (収率 47%) を無色結晶として得た。

融点 : 183 - 184 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-酢酸エチル

元素分析 :  $C_{17}H_{12}FN_3O_2S$  として

5 計算値 (%) : C, 59.81; H, 3.54; N, 12.31; F, 5.57; S, 9.39.

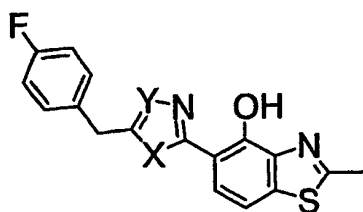
分析値 (%) : C, 59.68; H, 3.43; N, 12.23; F, 5.54; S, 9.46.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.88 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 10.83 (1H, brs).

IR (KBr) : 3442, 1626, 1583, 1514, 1460, 1365, 1227, 1165  $cm^{-1}$ .

10

実施例 15 の合成法に準じ、化合物 I-59~61 を合成した。



I-59: X = O, Y = CH  
I-60: X = S, Y = CH  
I-61: X = S, Y = N

I-59 ~ I-61

化合物 I-59

融点 : 168 - 169 °C 再結晶溶媒 : ヘキサノン-酢酸エチル

15 元素分析 :  $C_{18}H_{13}FN_2O_2S$  として

計算値 (%) : C, 63.52; H, 3.85; N, 8.23; F, 5.58; S, 9.42.

分析値 (%) : C, 63.45; H, 3.75; N, 8.15; F, 5.46; S, 9.40.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.87 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.89 (1H, t,  $J=0.9$  Hz), 7.04 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 11.96

20 (1H, brs).

IR (KBr) : 1572, 1508, 1466  $cm^{-1}$ .

化合物 I-60

融点 : 197 - 198 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-酢酸エチル

元素分析 :  $C_{18}H_{13}FN_2OS_2$ として

計算値 (%) : C, 60.65; H, 3.68; N, 7.86; F, 5.33; S, 17.99.

分析値 (%) : C, 60.49; H, 3.50; N, 7.75; F, 5.43; S, 17.98.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.86 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m),  
5 7.28 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J=0.9$  Hz), 13.04  
(1H, brs).

IR (KBr) : 1510, 1452  $cm^{-1}$ .

化合物 I-61

融点 : 195 - 196 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-酢酸エチル

10 元素分析 :  $C_{17}H_{12}FN_3OS_2$ として

計算値 (%) : C, 57.13; H, 3.38; N, 11.76; F, 5.32; S, 17.94.

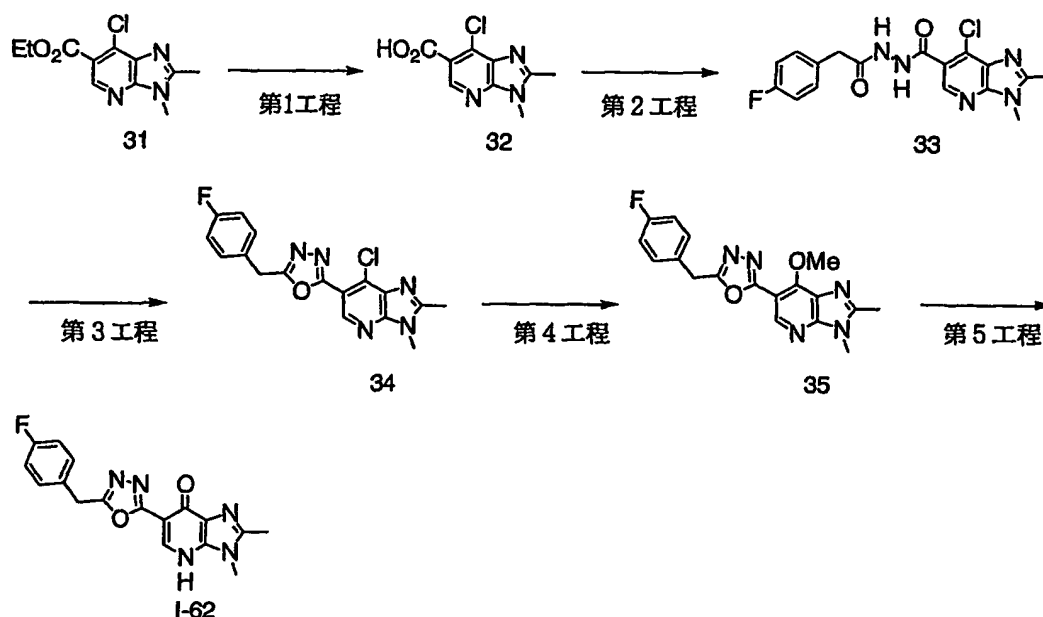
分析値 (%) : C, 57.01; H, 3.24; N, 11.68; F, 5.21; S, 17.98.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.87 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m),  
7.33 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 12.10 (1H, brs).

15 IR (KBr) : 1510, 1458  $cm^{-1}$ .

実施例 16

化合物 I-62



## 第 1 工程

文献既知 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2789-2811, (1992)) の化合物 31 (2.06 g, 8.12 mmol) に室温で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を加え、  
 5 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下、2 規定塩酸を加え中和した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、減圧下加熱乾燥し、化合物 32 (1.49 g, 6.60 mmol) を無色結晶として収率 81% で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 3.78 (3H, s), 8.75 (1H, s), 13.43 (1H, brs).

## 第 2 工程

10 実施例 9 の第 2 工程と同様の反応を行い、化合物 33 を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 8.33 (1H, s), 10.42 (1H, brs), 10.48 (1H, brs).

## 第 3 工程

実施例 9 の第 3 工程と同様の反応を行い、化合物 34 を得た。

15 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.47 (2H, m), 8.77 (1H, s).

## 第 4 工程

化合物 34 (599 mg, 1.67 mmol) のメタノール (6 ml) 懸濁液にナトリウムメ

トキシド (28%メタノール溶液, 1.5 ml) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液に氷冷下、水 (30 ml) を加えた後、1 規定塩酸を加え中和した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、減圧下加熱乾燥し、化合物 35 (495 mg, 1.40 mmol) を無色結晶として収率 84% で得た。

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.58 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.55 (3H, s), 7.22 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.54 (1H, s).

#### 第 5 工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-62 を得た。

融点 : 229 - 232 °C 再結晶溶媒 : メタノール

- 10 元素分析 :  $C_{17}H_{14}FN_5O_2$  として

計算値 (%) : C, 60.17; H, 4.16; N, 20.64; F, 5.60.

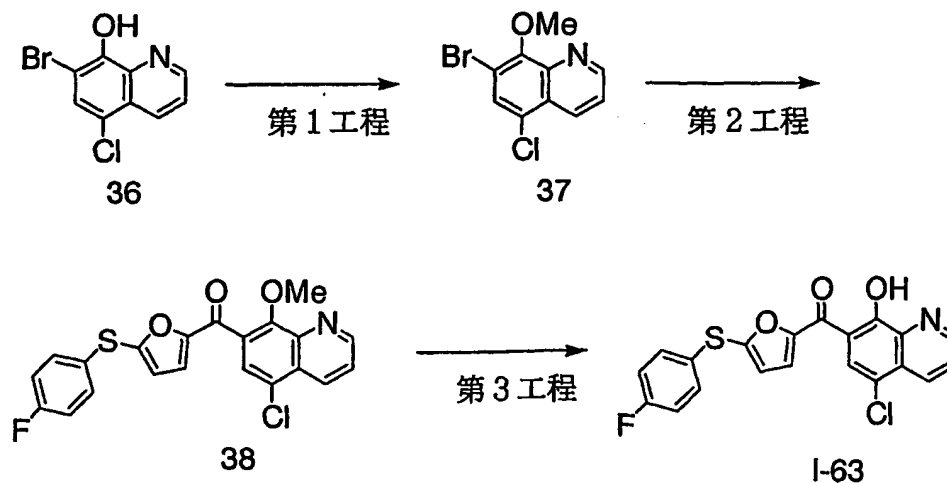
分析値 (%) : C, 59.94; H, 4.03; N, 20.41; F, 5.38.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.58 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.17 (1H, brs), 4.37 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.53 (1H, s).

- 15 IR (KBr) : 3433, 1604  $cm^{-1}$ .

#### 実施例 17

化合物 I-63



- 20 第 1 工程

- 市販化合物 36 (7.74 g, 30.0 mmol) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に無水炭酸カリウム (8.3 g, 60.0 mmol) 及び、よう化メチル (4.7 g, 33.0 mmol) を加え、室温下 3.0 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液に 水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 37 の粗生成物を淡黄色結晶として得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物 37 (7.32 g, 26.9 mmol) を白色結晶として収率 89.7% で得た。
- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.17 (3H, s), 7.55 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 7.80 (1H, s), 8.53 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 9.01 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz).

## 第 2 工程

- フェニルリチウム (17.0% シクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液 1.0ml) を無水ジエチルエーテル (10 ml) に加え、-75 °C にて 5 分間攪拌後、化合物 37 (272 mg, 1.0 mmol) のジエチルエーテル (5 ml) 溶液を注意深く滴下し、1.5 時間攪拌した。5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-フラン-2-カルボニルクロライドのジエチルエーテル (6.0 ml) 溶液を加え、1.0 時間攪拌した。濃塩酸-テトラヒドロフラン (2.5:7.5 v/v) 溶液を滴下後、室温まで昇温した。反応液に水 (40 ml) を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 38 の粗生成物を褐色油成物として得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物 38 (65.0 mg, 0.16 mmol) を黄色油成物として収率 16.0% で得た。
- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.12 (3H, s), 6.50 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.01 - 7.06 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.44 - 7.49 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.60 - 7.64 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 9.05 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz).

## 第3工程

化合物 38 (50 mg, 0.12 mmol) にピリジン塩酸塩 (140 mg, 1.20 mmol) を加え、190 °C にて 15 分間加熱攪拌した。室温まで放冷後、氷水 (15 ml) を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、  
 5 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 I-63 の粗生成物を黄色粗結晶として得た。ジイソプロピルエーテルにより黄色粗結晶を洗浄することにより、化合物 I-63 (36 mg, 0.09 mmol) を収率 75.0% で得た。

融点 : 120 - 122 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{20}H_{11}ClFNO_3S(HCl)_{0.02}(H_2O)_{0.1}$  として

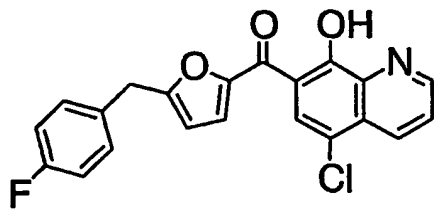
10 計算値 (%) : C, 59.70; H, 2.81; N, 3.48; Cl, 8.99; F, 4.72; S, 7.97.

分析値 (%) : C, 59.61; H, 2.65; N, 3.44; Cl, 9.26; F, 4.60; S, 7.68.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 6.66 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.06 - 7.11 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.53 - 7.61 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.6, 3.9$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.50 - 8.56 (1H, m), 9.00 - 9.20 (1H, m), 13.14 (1H, brs).

15

実施例 17 の合成法に準じ、化合物 I-64 を合成した。



I-64

化合物 I-64

融点 : 126 - 128 °C 再結晶溶媒 : ジエチルエーテル

20 元素分析 :  $C_{21}H_{13}ClFNO_3(HCl)_{0.1}(C_2H_5O)_{0.01}(H_2O)_{0.15}$  として

計算値 (%) : C, 64.98; H, 3.50; N, 3.60; Cl, 10.0; F, 4.89.

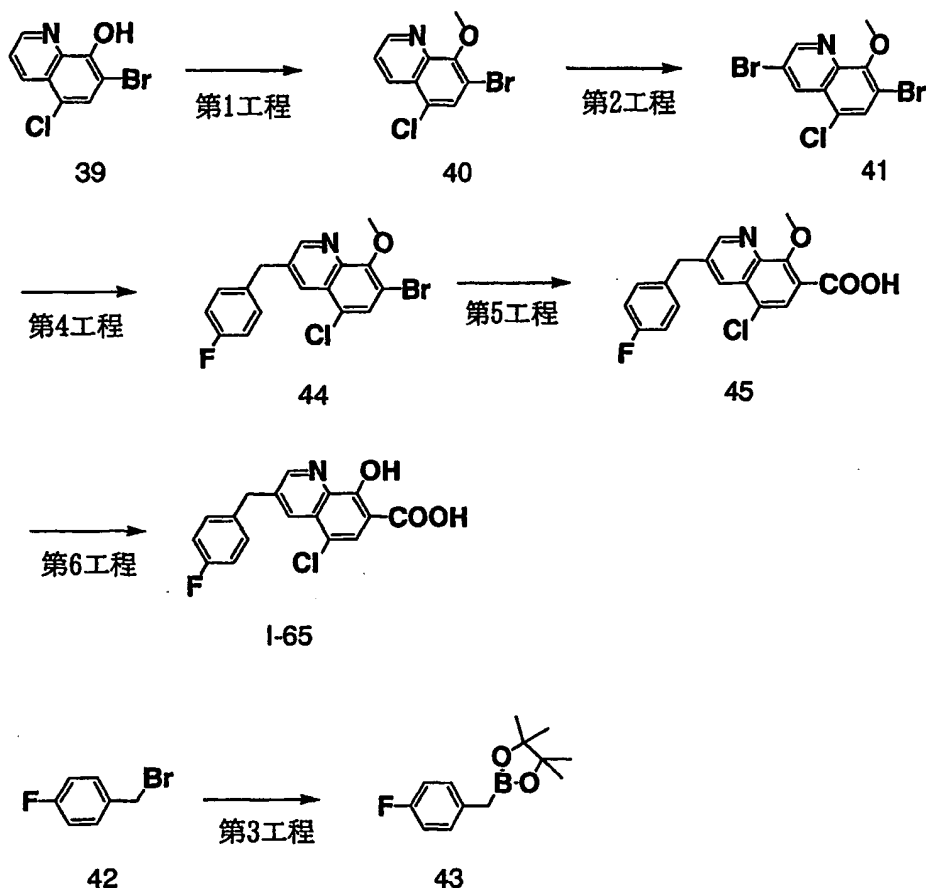
分析値 (%) : C, 65.19; H, 3.21; N, 3.71; Cl, 9.91; F, 4.57.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.23 (2H, s), 6.30 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.04 - 7.12 (2H, m),

7.26 - 7.36 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 8.32 (1H, s), 8.54 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz), 9.00 - 9.30 (1H, m), 13.18 (1H, brs).

# 実施例 18

## 5 化合物 I-65



### 第1工程

7-ブロモ-5-クロロ-8-ヒドロキシキノリン (化合物 39) (9.8 g, 38.0 mmol) の DMF (70ml) 溶液に炭酸カリウム (10.5 g, 76.0 mmol) 及び、ヨウ化メチル (6.2 g, 43.7 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加える事によって析出した結晶を濾過し、水洗した。結晶を酢酸エチルで再溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥、活性炭にて脱色した。溶媒を減圧下留去し、化合物 40 の粗生成物 (9.0 g, 33.0 mmol) を白色結晶として収率 87% で得た。



## 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 40 (5.17 g, 20 mmol) の四塩化炭素 (40ml) 溶液に室温下、臭素 (6.4 g, 40 mmol) 及びピリジン (1.6 g, 40 mmol) を滴下した。15 時間加熱灌流した後、冷却し、2 規定 NaOH 溶液 (22 ml, 44 mmol) を滴下した。10 5 分間攪拌後、塩化メチレンで抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (4:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 41 (4.78 g, 13.6 mmol) を白色結晶として収率 68% で得た。

## 10 第 3 工程

化合物 42 (8.68 g, 60 mmol) のトルエン溶液 (40ml) に酢酸カリウム (8.84 g, 90 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (16.8 g, 66 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.7 g, 1.5 mmol) を加え、3 時間加熱還流した後、放冷した。

15 反応混合物を氷水に加え、5 分間攪拌し、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた紫色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (50:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 43 (9.5 g, 40 mmol) を無色結晶として収率 67% で得た。

## 20 第 4 工程

第 2 工程で得た化合物 41 (1.05 g, 3 mmol) の DMF (40ml) 溶液に室温下、第 3 工程で得た化合物 43 (944 mg, 4 mmol)、2M 炭酸カリウム水溶液 (4.5 ml, 9 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (350 mg, 0.3 mmol) を加え、70°C で 5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル 25 で抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事に

よって、化合物 44 (340 mg, 0.89 mmol) を淡黄色結晶として収率 30 % で得た。  
また混合物として得られた分画は濃縮後さらにシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィーに付し、トルエン-酢酸エチル (9:1 v/v) で溶出し、目的物の分画を減圧下  
濃縮する事によって化合物 44 (259 mg, 0.68 mmol) を得た。上記分画と混合す  
5 る事によって総収率 53 % で化合物 44 を淡黄色結晶として得た。

#### 第 5 工程

エーテル 10ml に 2M フェニルリチウム (0.5 ml, 1 mmol) のシクロヘキサン溶  
液を滴下し、-78°C に冷却後、化合物 44 (200 mg, 0.53 mmol) のエーテル溶液 (5ml)  
を滴下した。-78°C にて 30 分間攪拌後、CO<sub>2</sub> ガスを 60 分間通じた。0°C まで昇温  
10 後、塩化アンモニウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸  
ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた結晶をエーテル  
にて洗浄し、化合物 45 (110 mg, 0.32 mmol) を白色結晶として収率 64 % で得た。

#### 第 6 工程

化合物 45 (70 mg, 0.2 mmol) に室温下 HBr-AcOH (4ml-1ml) を滴下後、110°C  
15 で 60 分間加熱攪拌した。冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸  
水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧  
下留去する事によって得られた結晶を酢酸エチルにて洗浄し、表題化合物 I-65 (59  
mg, 0.18 mmol) を白色結晶として収率 88 % で得た。

融点 : 222 - 224 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

20 元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClFNO<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>0.2</sub> として

計算値 (%) : C, 60.89; H, 3.43; N, 4.18; Cl, 10.57; F, 5.67.

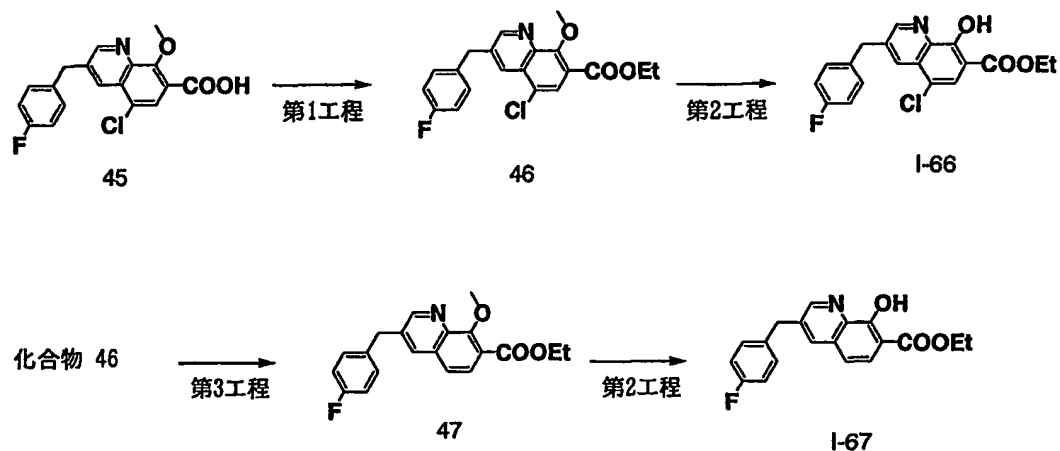
分析値 (%) : C, 60.55; H, 3.30; N, 4.28; Cl, 10.96; F, 5.50.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.30 (2H, s), 7.12-7.22 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.98  
(1H, s), 8.38 (1H, brs), 8.95 (1H, brs).

25

#### 実施例 19

化合物 I-66、I-67



#### 第 1 工程

実施例 18 の合成法に準じ合成した化合物 45 (100 mg, 0.29 mmol) の DMF  
 5 (10ml) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩  
 (67 mg, 0.35 mmol) 及び、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (46 mg, 0.35 mmol)  
 を加え、室温で 30 分間攪拌した。水冷下、エタノール (10ml)、トリエチルアミ  
 ン (0.1 ml, 1 mmol) を滴下し、30 分間加熱還流した後反応液を減圧濃縮し、  
 残渣を酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下  
 10 留去する事によって、化合物 46 の淡黄色結晶 (70 mg, 0.19 mmol) を収率 65 %  
 で得た。

#### 第 2 工程

化合物 46 (45 mg, 0.12 mmol) の塩化メチレン溶液 (6ml) に水冷下塩化アルミ  
 ニウム (48 mg, 0.36 mmol) を加え 10 分間攪拌した。1M エタノール (120 ul,  
 15 0.12 mmol) の塩化メチレン溶液を滴下し、更に 60 分間攪拌した。反応混合物を  
 氷水に加え酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、1 規定  
 塩酸、水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事  
 によって、淡黄色結晶を得た。エーテルにより再結晶し、化合物 I-66 の淡黄色結  
 晶 (22 mg, 0.061 mmol) を収率 51 % で得た。

20 融点 : 99 - 101 °C 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 :  $C_{19}H_{15}ClFNO_3(H_2O)_{0.5}(ether)_{0.02}$  として

計算値 (%) : C, 61.89; H, 4.41; N, 3.78; Cl, 9.57; F, 5.13.

分析値 (%) : C, 61.84; H, 3.97; N, 3.80; Cl, 9.79; F, 4.73.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.45 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.22 (2H, s), 4.45 (2H, dd,  $J=7.2$ ,  
5 7.2Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.28-8.32 (1H,  
m), 8.88-8.92 (1H, m) .

### 第 3 工程

化合物 46 (230 mg, 0.62 mmol) の MeOH-DMF 溶液 (10ml-2ml) に氷冷下トリ  
エチルアミン (122 mg, 1.2 mmol)、10%パラジウム炭素 (460 ug, 0.2%/w) を  
10 加え、4 気圧の水素雰囲気下、96 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧濃  
縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。  
溶媒を減圧下留去する事によって得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出して得られた目的  
物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 47(56 mg, 0.172 mmol) を淡黄色  
15 結晶として収率 28%で得た。さらに第 2 工程の合成法に準じて化合物 47(55 mg,  
0.16 mmol)を反応させ、化合物 I-67 (34 mg, 0.105 mmol) を収率 65%で得た。

融点 : 103 - 105 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

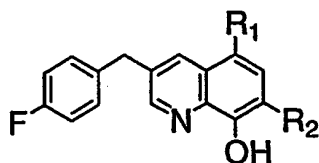
元素分析 :  $C_{19}H_{16}FNO_3 \cdot (H_2O)_{0.2} \cdot (HCl)_{0.08}$  として

計算値 (%) : C, 68.77; H, 5.01; N, 4.22; F, 5.72.

20 分析値 (%) : C, 68.39; H, 4.79; N, 4.25; F, 5.43.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.46 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.16 (2H, s), 4.48 (2H, dd,  $J=7.2$ ,  
7.2Hz), 6.96-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.86-7.90  
(1H, m), 8.86-8.90 (1H, m).

25 実施例 19 の合成法に準じ、化合物 I-68~I-69 を合成した。

I-68 : R1 = Cl, R2=CONH<sub>2</sub>

I-69 : R1 =Cl, R2=CONHMe

I-68 ~ I-69

化合物 I-68

融点 : 226 - 228 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>0.45</sub> として

5 計算値 (%) : C, 60.08; H, 3.83; Cl, 10.74; N, 8.24; F, 5.59.

分析値 (%) : C, 59.89; H, 3.42; Cl, 10.84; N, 8.10; F, 5.36.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.23 (2H, s), 5.60-6.0 (1H, brs), 7.00-7.20 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.50-7.80 (1H, brs), 8.20-8.35 (2H, m), 8.70-8.80 (1H, m).

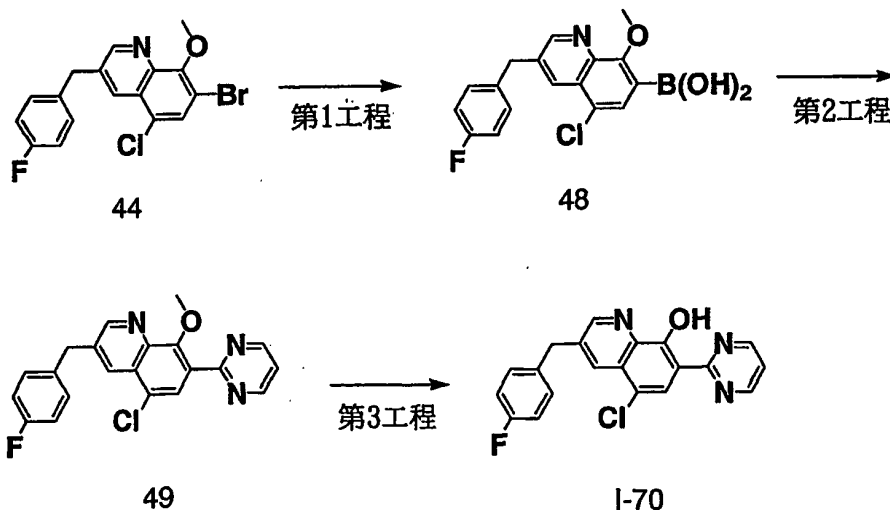
化合物 I-69

10 融点 : 169 - 171 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.09 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.12-7.25 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, brs), 8.20-8.38 (2H, m), 8.68-8.80 (1H, m).

実施例 20

15 化合物 I-70



## 第 1 工程

エーテル 25ml に 2M フェニルリチウム (1.8 ml, 3.6 mmol) のシクロヘキサン溶液を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、実施例 18 の合成法に準じ合成した化合物 44 (700 mg, 1.84 mmol) のエーテル (10ml) 溶液を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 30 分間攪拌後、  
5 トリイソプロポキシボレート (383 mg, 3.7 mmol) のエーテル (2ml) 溶液を滴下した。  
30 分間攪拌後、 $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、1 規定塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた淡黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:2 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 48 (70 mg, 0.2 mmol) を白色結晶として収率 11% で得た。  
10

## 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 48 (70 mg, 0.2 mmol) の DME-EtOH (3ml-2ml) 溶液に室温下、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (24 mg, 0.021 mmol)、2-プロモピリミジン (47.7 mg, 0.3 mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (110  
15 ul, 0.22 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷水中に加えた。  
酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。  
ヘキサン-酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 49 (40 mg, 0.11 mmol) を淡黄色結晶として収率 52%  
20 で得た。

## 第 3 工程

第 2 工程で得られた化合物 49 (40 mg, 0.11 mmol) にピリジン塩酸塩 (100 mg, 0.87 mmol) を加え、10 分間  $170^{\circ}\text{C}$  にて加熱攪拌した。反応液を冷却後、氷水を加え酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって得られた淡黄色結晶をジイソプロピルエーテルにより再結晶し、化合物 I-70 の淡黄色結晶 (28 mg, 0.08 mmol) を収率 70% で得た。  
25

融点 :  $204 - 207^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

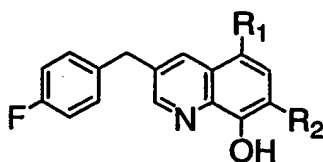
元素分析 :  $C_{20}H_{13}ClFN_3O(H_2O)_{0.1}$  として

計算値 (%) : C, 65.35; H, 3.62; Cl, 9.64; N, 11.43; F, 5.17.

分析値 (%) : C, 65.15; H, 3.48; Cl, 9.59; N, 11.19; F, 4.89.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.22 (2H, s), 6.98–7.06 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.31  
 5 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 7.24–7.28 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.70–8.80 (1H, m),  
 8.88 (2H, d,  $J=4.8$  Hz) .

実施例 20 の合成法に準じ、化合物 I-71 を合成した。



I-71 : R1 = Cl, R2 =

I-71

#### 10 化合物 I-71

融点 : 150 – 152 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{21}H_{14}ClFN_2O(H_2O)_{0.25}$  として

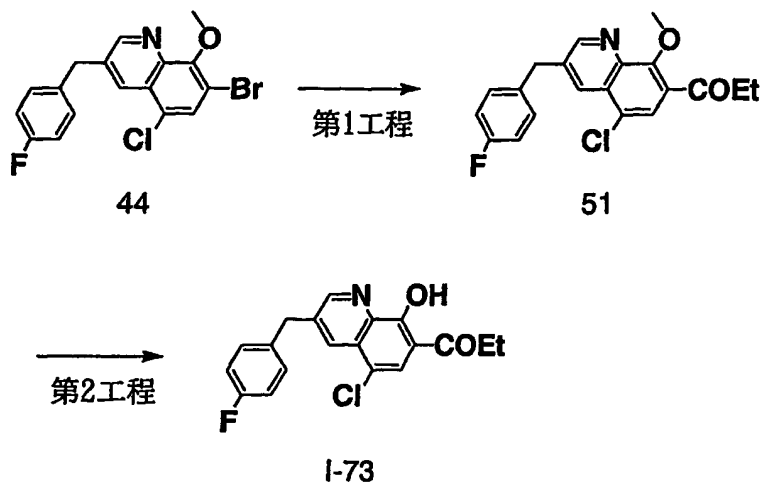
計算値 (%) : C, 68.30; H, 3.96; Cl, 9.60; N, 7.59; F, 5.14.

分析値 (%) : C, 68.27; H, 3.86; Cl, 9.41; N, 7.34; F, 4.85.

15 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.22 (2H, s), 6.98–7.06 (2H, m), 7.16–7.26 (2H, m),  
 7.30–7.36 (1H, m), 7.88–8.00 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.60–8.64 (1H, m),  
 8.75–9.00 (1H, brs).

#### 実施例 22

#### 20 化合物 I-73



## 第 1 工程

エーテル 15ml に 2M フェニルリチウム (0.5 ml, 1 mmol) のシクロヘキサン溶液を滴下し、

- 5 -78℃に冷却後、実施例 18 の合成法に準じ合成した化合物 44 (190 mg, 0.5 mmol) のエーテル (4ml) 溶液を滴下した。-78℃にて 30 分間攪拌後、プロピオン酸塩化物 (92.5 mg, 1.0 mmol) のエーテル (2ml) 溶液を滴下した。30 分間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液で中和した。反応液を酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた淡黄色油状
- 10 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3: 1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 13 を黄色油状物として得た。さらに実施例 20 の第 3 工程の合成法に準じて化合物 51 を反応させ、化合物 I-73 (6 mg, 0.0174 mmol) を収率 4 % で得た。

融点 : 125 - 127 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

- 15 元素分析 :  $C_{16}H_{11}ClFNO_2(H_2O)_{0.25}$  として

計算値 (%) : C, 62.35; H, 3.76; N, 4.54; F, 6.16; Cl, 11.50.

分析値 (%) : C, 62.26; H, 3.67; N, 4.58; F, 5.88; Cl, 11.52.

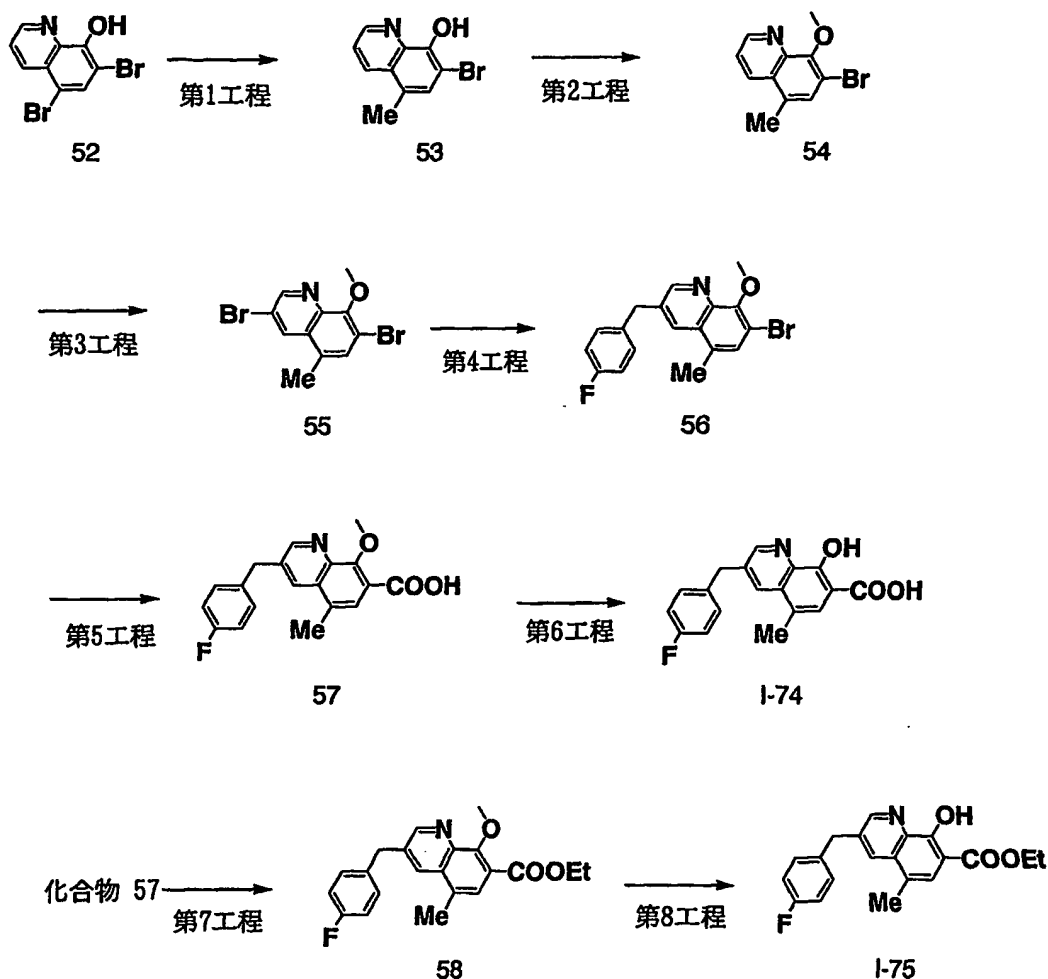
NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.13 (2H, dd,  $J=7.2, 7.2$  Hz), 4.22 (2H, s) 6.90-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.20-8.24 (1H, m), 8.84-8.92 (1H, m).

20



## 実施例 2 3

化合物 I-74、I-75



5

## 第 1 工程

ナトリウムヒドリド (960 mg, 24 mmol) の THF (160ml) 懸濁溶液に室温下、5,7-ジブロモ-8-ヒドロキシキノリン (化合物 52) (6.04 g, 20.0 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、n-BuLi (1.6M ヘキサン溶液) を 13.8

10 ml 滴下した。15 分間攪拌後、ヨウ化メチル (3.4 g, 24 mmol) の THF (15ml) 溶液を滴下した。さらに 2 時間攪拌後、2 規定塩酸の THF 溶液 (30ml) を滴下し室温まで昇温させた。1M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) を滴下し、有機層を分離

した。水層は塩化メチレン(50ml X 3回)で抽出し、有機層と合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって得られた粗結晶をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルで洗浄する事によって、化合物 53 (3.8 g, 16 mmol) を淡茶色結晶として収率 80% で得た。

#### 5 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 53 (3.60 g, 15.2 mmol) の DMF (30ml) 溶液に炭酸カリウム (4.2 g, 30.4 mmol) 及び、ヨウ化メチル (2.58 g, 18.2 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加える事によって析出した結晶を濾過し、水洗した。結晶を酢酸エチルで再溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥、活性炭にて脱色した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶と、濾液を酢酸エチルで抽出後、洗浄、乾燥し溶媒を減圧下留去して得られた濃紫色の油状物を合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 54 (2.57 g, 10.2 mmol) を淡黄色結晶として収率 67% で得た。

#### 15 第 3 工程

第 2 工程で得た化合物 54 (1.4 g, 5.6 mmol) の四塩化炭素 (8ml) 溶液に室温下、臭素 (1.9 g, 11.2 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、ビリジン (886 mg, 11.2 mmol) を滴下した。さらに 4 時間加熱還流した後冷却し、四塩化炭素層をデカンテーションによって分離した。油状の残渣に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml, 40 mmol) を滴下し、塩化メチレンで抽出洗浄後、四塩化炭素層と合わせて乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 55 (470 mg, 1.4 mmol) を淡黄色結晶として収率 25% で得た。

#### 25 第 4 工程

第 3 工程で得た化合物 55 (331 mg, 1 mmol) の DMF (4ml) 溶液に室温下、実施例 18 の第 3 工程で得た化合物 43 (283 mg, 1.2 mmol)、2M 炭酸カリウム水溶

液 (1 ml, 2 mmol)、酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (26.2 mg, 0.1 mmol) を加え、60℃で 30 分間加熱攪拌した。化合物 45 (28.3 mg, 0.12 mmol)、酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (26.2 mg, 0.1 mmol) を追加し 2 時間加熱攪拌した。冷却後反応液を氷水中に加え、酢酸エチルで抽出、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下留去する事によって得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (4:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 56 (250 mg, 0.68 mmol) を淡黄色結晶として収率 68% で得た。

#### 第 5 工程

10 実施例 18 の第 5 工程の合成法に準じて化合物 56 (290 mg, 0.81 mmol) を反応させ、化合物 57 (175 mg, 0.54 mmol) を淡黄色結晶として収率 66% で得た。

#### 第 6 工程

実施例 18 の第 6 工程の合成法に準じて化合物 57 (50 mg, 0.15 mmol) を反応させ、化合物 I-74 (36 mg, 0.12 mmol) を淡黄色結晶として収率 80% で得た。

15 融点 : 235 - 238 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル

元素分析 :  $C_{18}H_{14}FNO_3(H_2O)_{0.2}(AcOEt)_{0.15}$  として

計算値 (%) : C, 68.08; H, 4.79; N, 4.23; F, 5.79.

分析値 (%) : C, 68.23; H, 4.43; N, 4.23; F, 5.53.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.51 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.10-7.22 (2H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.34-8.44 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m).

#### 第 7 工程

実施例 19 の第 1 工程の合成法に準じて化合物 57 (115 mg, 0.35 mmol) を反応させ、化合物 58 (80 mg, 0.23 mmol) を淡黄色結晶として収率 65% で得た。

#### 第 8 工程

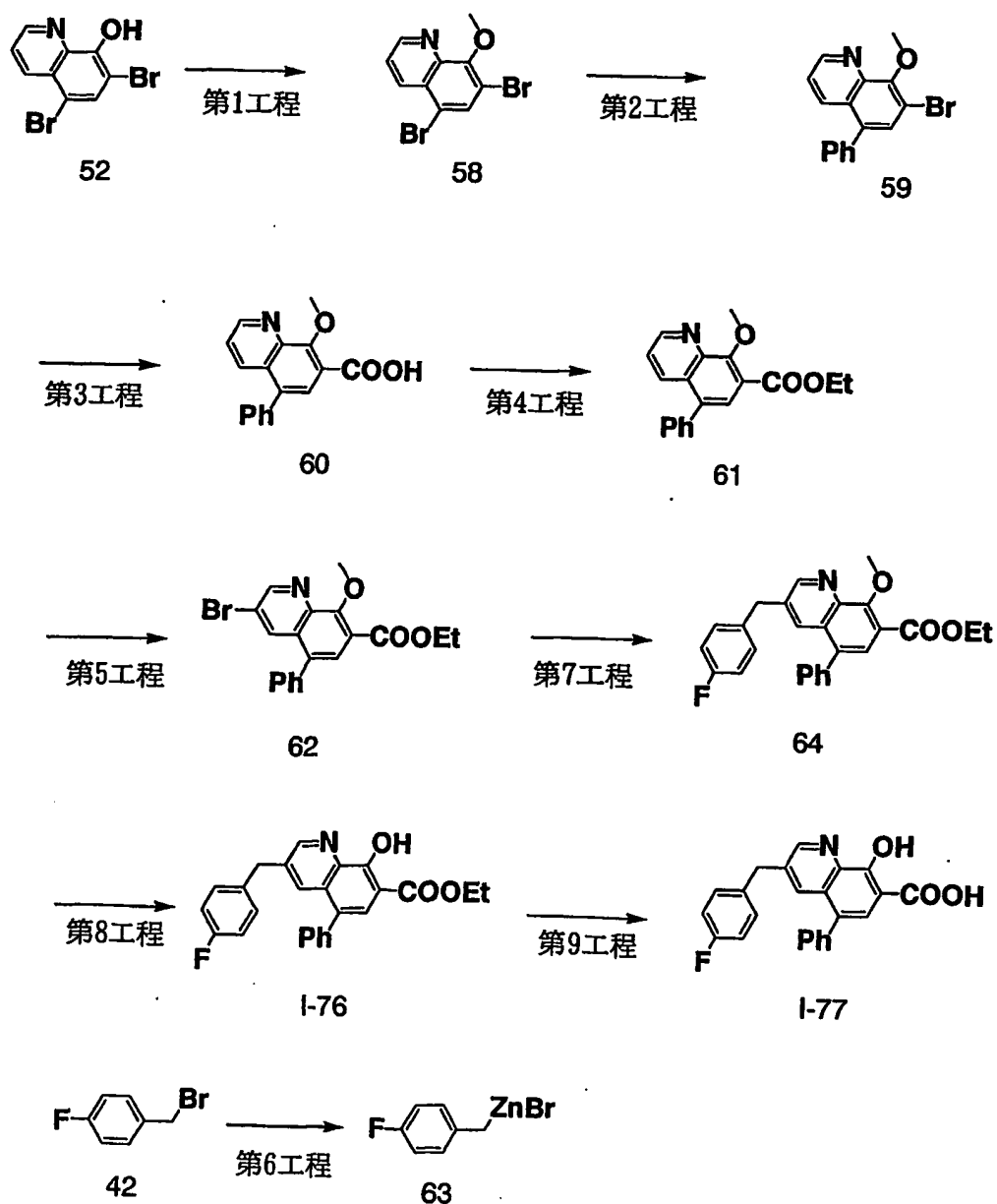
25 実施例 19 の第 2 工程の合成法に準じて化合物 58 (80 mg, 0.23 mmol) を反応させ、化合物 I-75 (19 mg, 0.06 mmol) を淡黄色結晶として収率 24% で得た。

融点 : 74 - 75 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.51 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, dd, J=7.2, 7.2 Hz), 6.96-7.06 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.76-8.00 (1H, m), 8.84-8.90 (1H, m).

## 5 实施例 2 4

化合物 I-76、I-77



5,7-ジブromo-8-ヒドロキシキノリン (化合物 52) (30.3 g, 100.0 mmol) の DMF (160ml) 溶液に炭酸カリウム (27.6 g, 200.0 mmol) 及びヨウ化メチル (15.6 g, 110 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加える事によって析出した結晶を濾過し、水洗した。結晶を酢酸エチルで再溶解し、硫酸マグネシウム  
5 で乾燥、活性炭にて脱色した。溶媒を減圧下留去し、化合物 59 の粗生成物 (28.3.0 g, 89.3 mmol) を白色結晶として収率 89 % で得た。

#### 第 2 工程

化合物 59 (3.17 g, 10 mmol) のトルエン-MeOH 溶液 (100ml-10ml) に、2M 炭酸カリウム水溶液 (10 ml, 20 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルフォスフィン)  
10 パラジウム (0) (350 mg, 0.3 mmol)、フェニルボロン酸 (1.46 g, 12 mmol) を加え、110°C で 40 時間加熱攪拌した。反応混合物を氷水に加え、5 分間攪拌し、トルエンで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (4:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 60 (2.0 g, 6.4 mmol) を無色結晶として収率 64 % で得た。  
15

#### 第 3 工程

実施例 18 の第 5 工程の合成法に準じて化合物 60 (1.8 g, 5.7 mmol) を反応させ、化合物 61 (1.18 g, 4.2 mmol) を淡黄色結晶として収率 74 % で得た。

#### 20 第 4 工程

実施例 19 の第 1 工程の合成法に準じて化合物 61 (860 mg, 3.1 mmol) を反応させ、化合物 62 (820 mg, 0.27 mmol) を淡黄色結晶として収率 86 % で得た。

#### 第 5 工程

実施例 23 の第 3 工程の合成法に準じて化合物 62 (830 mg, 2.7 mmol) を反応させ、化合物 64 (650 mg, 1.68 mmol) を淡黄色結晶として収率 62 % で得た。  
25

#### 第 6 工程

亜鉛 (210 mg, 3.23 mmol) の THF (3ml) 懸濁溶液に 1,2-ジブromoエタン (12 ul,

0.15 mmol)、化合物 42 (578 mg, 3 mmol)、トリメチルシリルクロライド (12.5  $\mu$ l, 0.1 mmol) を加え、20 分間攪拌後放置した。沈殿した亜鉛の上澄み溶液を化合物 63 として第 7 工程に使用した。

#### 第 7 工程

- 5 第 5 工程によって得られた化合物 64 (300 mg, 0.78 mmol) の THF 溶液 (10ml) に酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol)、トリフェニルホスフィン (26 mg, 0.1 mmol) 及び第 6 工程によって得られた化合物 63 の THF (2ml) 溶液を加え、60°C で 90 分間加熱攪拌した。反応液を冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事
- 10 によって得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 65 (280 mg, 0.67 mmol) を淡黄色油状物として収率 86% で得た。

#### 第 8 工程

- 15 実施例 19 の第 2 工程の合成法に準じて化合物 65 (280 mg, 0.67 mmol) を反応させ、化合物 I-76 (91 mg, 0.23 mmol) を淡黄色結晶として収率 34% で得た。

融点 : 101 - 103 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{25}H_{20}FNO_3(H_2O)_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 74.13; H, 4.85; N, 3.25; F, 4.35.

- 20 分析値 (%) : C, 73.92; H, 4.85; N, 3.25; F, 4.35.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.44 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.08 (2H, s), 4.48 (2H, dd,  $J=7.2$ , 7.2 Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.05-7.14 (2H, m), 7.38-7.50 (5H, m), 7.85 (1H, s), 7.90-7.94 (1H, m), 8.80-8.84 (1H, m).

#### 第 9 工程

- 25 第 8 工程によって得られた化合物 I-76 (28 mg, 0.067 mmol) のエタノール (2ml) 溶液に 4 規定水酸化リチウム (0.5 ml, 2mmol) を加え、70°C で 3 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下留去する事によって得られた黄色油状物を酢酸エチル

抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた淡緑色結晶を酢酸エチルで洗浄する事によって、化合物 I-77 (20 mg, 0.054 mmol) を淡緑色結晶として収率 77% で得た。

融点 : 221 - 224 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.20 (2H, s), 7.06-7.20 (2H, m), 7.22-7.36 (2H, m), 7.38-7.56 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.10-8.18 (1H, m), 8.80-8.12 (1H, m).

## 実施例 25

化合物 I-78



### 第 1 工程

- 化合物 66 (284 mg, 1.5 mmol) の DMF (10ml) 懸濁溶液に、室温下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (346 mg, 1.8 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (237 mg, 1.8 mmol) を加え 30 分間攪拌した。
- 15 氷冷下、ベンジルアミン (171 mg, 1.6 mmol) を滴下し、室温で 60 分間攪拌した。氷水を加え酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた粗結晶をイソプロピルアルコールで再結晶する事によって、化合物 I-78 (160 mg, 0.57 mmol) を淡黄色結晶として収率 38% で得た。

- 20 融点 : 125 - 127 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルアルコール

元素分析 :  $C_{18}H_{15}FN_2O_2$  として

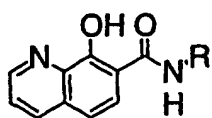
計算値 (%) : C, 69.67; H, 4.87; N, 9.03; F, 6.12.

分析値 (%) : C, 69.35; H, 4.77; N, 9.16; F, 5.99.

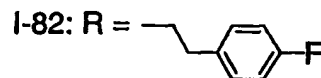
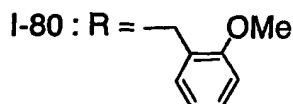
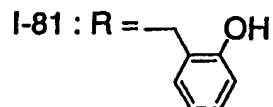
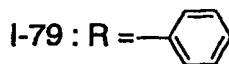
NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.75 (2H, s), 7.25-7.45 (6H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 8.25-8.35

(3H, m), 8.80-8.88 (1H, m).

実施例 25 の合成法に準じ、化合物 I-79~I-82 を合成した。



I-79 ~ I-82



##### 5 化合物 I-79

融点 : 155 - 157 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{16}H_{12}N_2O_2$  として

計算値 (%) : C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60.

分析値 (%) : C, 72.57; H, 4.43; N, 10.67.

- 10 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.12-7.20 (1H, m), 7.36-7.48 (3H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.20-8.38 (2H, m), 8.85-8.90 (1H, m), 9.86-9.96 (1H, brs).

化合物 I-80

融点 : 169 - 171 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{18}H_{16}N_2O_3(DMF)_{0.12}$  として

- 15 計算値 (%) : C, 69.34; H, 5.37; N, 9.34.

分析値 (%) : C, 69.28; H, 5.18; N, 9.63.

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 3.87 (3H, s), 4.56-4.6 (2H, m), 6.90-7.06 (2H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, m), 8.36-8.40 (1H, m), 8.82-8.86 (1H, m), 9.20-9.30 (1H, m).

##### 20 化合物 I-81

融点 : 218 - 220 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 4.50-4.6 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, m), 8.36-8.40 (1H, m),



8.88-8.96 (1H, m), 9.48-9.28 (1H, m), 9.60-9.74 (1H, brs).

化合物 I-82

融点 : 156 - 158 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{18}H_{15}FN_2O_2$  として

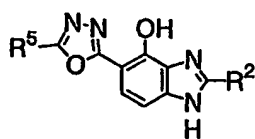
5 計算値 (%) : C, 69.67; H, 4.87; N, 9.03; F, 6.12.

分析値 (%) : C, 69.35; H, 4.77; N, 9.16; F, 5.99.

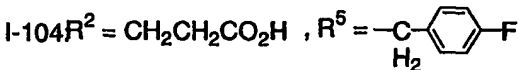
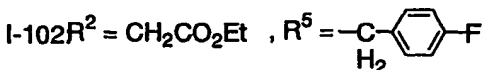
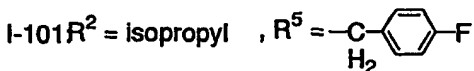
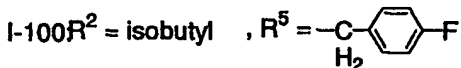
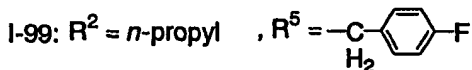
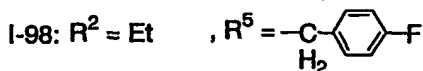
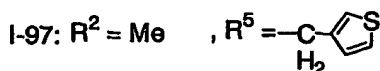
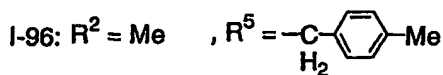
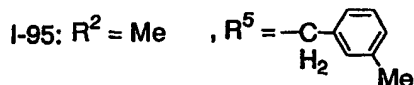
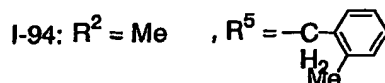
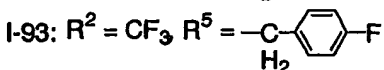
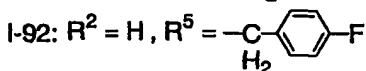
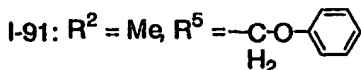
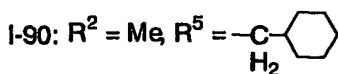
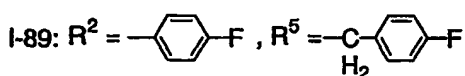
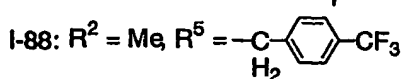
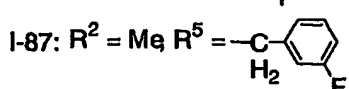
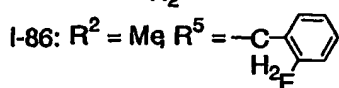
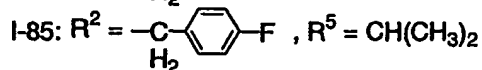
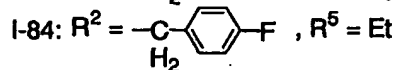
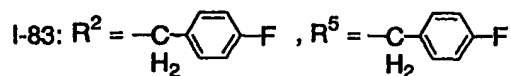
NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.94-3.00 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 6.98-7.06 (2H, m),  
7.20-7.28 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.84-7.94 (1H, brs),  
8.12-8.20 (2H, m), 8.80-8.86 (1H, m).

10

実施例 10 の合成法に準じ、化合物 I-83~I-104 を合成した。



I-83 ~ I-104



## 化合物 I-83

融点: 220 - 224 °C 再結晶溶媒: エタノール

5 元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%): C, 60.79; H, 4.44; N, 12.33; F, 8.36.

分析値 (%): C, 60.33; H, 3.66; N, 12.02; F, 8.04.

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.35 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.17-7.24 (4H, m), 7.26 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.42-7.48 (4H, m), 7.64 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

10 化合物 I-84

融点 : 253 - 258 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{18}H_{15}FN_4O_2$  として

計算値 (%) : C, 63.90; H, 4.47; F, 5.62; N, 16.56.

分析値 (%) : C, 47.67; H, 4.18; F, 5.21; N, 12.31.

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.08 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.24 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 4.43 (2H, s), 7.21 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.48 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

化合物 I-85

融点 : 242 - 246 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルアルコール

- 10 元素分析 :  $C_{19}H_{17}FN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

計算値 (%) : C, 63.15; H, 5.02; F, 5.26; N, 15.50.

分析値 (%) : C, 63.27; H, 4.85; F, 5.14; N, 15.36.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.38 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 3.30 (1H, quint,  $J=6.9$  Hz), 4.27 (2H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.20 (2H, dd,  $J=8.7, 1.2$  Hz), 7.42 (2H, dd,  $J=9.0, 5.7$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

- 15

化合物 I-86

融点 : 239 - 241 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{17}H_{13}FN_4O_2 \cdot (H_2O)_{0.3}$  として

計算値 (%) : C, 61.93; H, 4.16; N, 16.99; F, 5.76.

- 20 分析値 (%) : C, 61.94; H, 3.91; N, 16.85; F, 5.67

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.50 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.18-7.29 (2H, m), 7.36-7.51 (3H, m), 12.51 (1H, br).

化合物 I-87

融点 : 283 - 284 °C 再結晶溶媒 : メタノール

- 25 元素分析 :  $C_{17}H_{13}FN_4O_2 \cdot (H_2O)_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 62.27; H, 4.12; N, 17.09; F, 5.79.

分析値 (%) : C, 62.14; H, 3.85; N, 17.02; F, 5.67

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.09-7.19 (2H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 12.61 (1H, br).

化合物 I-88

融点: 275 - 276 °C 再結晶溶媒: メタノール

5 元素分析:  $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2$  として

計算値 (%): C, 57.76; H, 3.50; N, 14.97; F, 15.23

分析値 (%): C, 57.71; H, 3.27; N, 15.00; F, 15.31

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 12.53 (1H, s).

10

化合物 I-89

融点: 294 - 298 °C 再結晶溶媒: イソプロピルアルコール

元素分析:  $C_{22}H_{14}F_2N_4O_2$  として

計算値 (%): C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86.

15 分析値 (%): C, 54.37; H, 3.46; F, 8.40; N, 10.91.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.42 (2H, s), 7.19-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.45-7.52 (4H, m), 7.63 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.29 (2H, dd,  $J=9.0, 5.4$  Hz).

化合物 I-90

融点: 252 - 254 °C 再結晶溶媒: エタノール

20 元素分析:  $C_{17}H_{20}N_4O_2 \cdot (H_2O)_{0.3}$  として

計算値 (%): C, 64.25; H, 6.53; N, 17.63.

分析値 (%): C, 64.02; H, 6.14; N, 17.53.

NMR (CD $_3$ OD)  $\delta$ : 1.06-1.36 (5H, m), 1.67-1.96 (6H, m), 2.86 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 4.91 (3H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

25 化合物 I-91

融点: 212 - 214 °C 再結晶溶媒: メタノール

元素分析:  $C_{17}H_{14}N_4O_3 \cdot (H_2O)_{0.4}$  として

計算値 (%) : C, 61.93; H, 4.53; N, 17.00.

分析値 (%) : C, 61.66; H, 4.10; N, 16.89.

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.53 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.99-7.04 (1H, m), 7.08-7.15 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.7 Hz).

5 化合物 I-92

融点 : 249 - 252 °C 再結晶溶媒 : メタノール-アセトニトリル-水

元素分析 : C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C, 61.93; H, 3.57; N, 18.06; F, 6.12.

分析値 (%) : C, 61.58; H, 3.61; N, 18.04; F, 6.01.

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.68 (1H, s), 10.85 (1H, brs).

IR (KBr) : 3427, 1639 cm<sup>-1</sup>.

化合物 I-93

融点 : 279 - 281 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

15 元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C, 53.98; H, 2.66; N, 14.81; F, 20.09.

分析値 (%) : C, 53.93; H, 2.57; N, 14.83; F, 19.80.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 4.40 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.09 (1H, brs), 14.36 (1H, brs).

20 IR (KBr) : 3400, 1644 cm<sup>-1</sup>.

化合物 I-94

融点 : 119 - 121 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 : C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.

25 分析値 (%) : C, 63.81; H, 5.49; N, 15.71.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.43 (1H, m), 12.58 (1H, brs).

## 化合物 I-95

融点 : 222 - 224 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{18}H_{16}N_4O_2$  として

計算値 (%) : C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.

5 分析値 (%) : C, 66.77; H, 4.95; N, 17.28.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.16 (5H, m),  
7.45 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 12.50 (1H, brs).

## 化合物 I-96

融点 : 257 - 259 °C 再結晶溶媒 : エタノール

10 元素分析 :  $C_{18}H_{16}N_4O_2$  として

計算値 (%) : C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.

分析値 (%) : C, 66.27; H, 4.86; N, 17.17.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.29 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J=7.7$   
Hz), 7.18 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=7.8$  Hz),  
15 12.52 (1H, brs).

## 化合物 I-97

融点 : 250 - 252 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{15}H_{12}N_4O_2S$  として

計算値 (%) : C, 57.68; H, 3.87; N, 17.94; S, 10.27.

20 分析値 (%) : C, 57.54; H, 3.76; N, 17.79; S, 10.19.

NMR (CD $_3$ OD)  $\delta$  : 2.57 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.10 (1H, brs), 7.13-7.15 (1H,  
m), 7.37-7.38 (1H, m), 7.42-7.35 (1H, m), 7.53 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

## 化合物 I-98

融点 : 202 - 205 °C 再結晶溶媒 : エタノール

25 元素分析 :  $C_{18}H_{15}FN_4O_2$  として

計算値 (%) : C, 63.90; H, 4.47; N, 16.56; F, 5.62.

分析値 (%) : C, 64.08; H, 4.08; N, 16.55; F, 5.59.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.47 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.00 (2H, q, J=7.6 Hz), 4.28 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.35 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5 Hz).

化合物 I-99

5 融点 : 214 - 216 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 : C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

分析値 (%) : C, 62.76; H, 4.55; N, 15.34; F, 5.17.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.91 (2H, m, J=7.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.27 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.6 Hz).

化合物 I-100

融点 : 224 - 226 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 : C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

15 計算値 (%) : C, 65.56; H, 5.23; N, 15.29; F, 5.19.

分析値 (%) : C, 65.49; H, 5.08; N, 15.20; F, 5.18.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.02 (6H, d, J=6.7 Hz), 2.26 (1H, m, J=6.7 Hz), 2.82 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5 Hz).

20 化合物 I-101

融点 : 221 - 223 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 : C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

分析値 (%) : C, 64.68; H, 4.70; N, 15.87; F, 5.26.

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.48 (6H, d, J=7.0 Hz), 3.28 (1H, m, J=7.0 Hz), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 0.6 Hz).

## 化合物 I-102

融点 : 98 - 100 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{20}H_{17}FN_4O_4$  として

計算値 (%) : C, 60.60; H, 4.32; N, 14.13; F, 4.79.

5 分析値 (%) : C, 59.53; H, 4.19; N, 13.63; F, 4.68.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.34 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.12 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.29 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.07 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.36 (2H, m), 7.54 (1H, d,  $J=9.5$  Hz).

## 化合物 I-103

10 融点 : 179 - 181 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{21}H_{19}FN_4O_4$  として

計算値 (%) : C, 61.46; H, 4.67; N, 13.65; F, 4.63.

分析値 (%) : C, 60.98; H, 4.44; N, 13.49; F, 4.51.

15 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.91 (2H, m), 3.26 (2H, m), 4.20 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.27 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

## 化合物 I-104

元素分析 :  $C_{19}H_{15}FN_4O_4$  として

計算値 (%) : C, 59.69; H, 3.95; N, 14.65; F, 4.97.

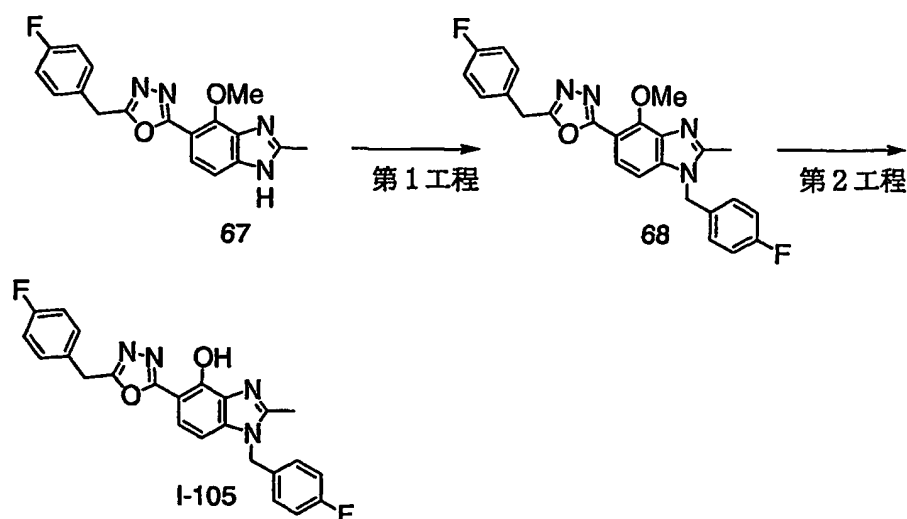
20 分析値 (%) : C, 58.72; H, 3.73; N, 14.33; F, 4.78.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.92 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.21 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.31 (2H, s), 7.08 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.40 (2H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 0.7$  Hz).

## 25 実施例 2 6

## 化合物 I-105





## 第 1 工程

化合物 67 (440 mg, 1.30 mmol) の THF (4ml)–DMF(1ml) の混合溶液に、氷冷  
 下、60%水素化ナトリウム (68 mg, 1.70 mmol) と 4-フルオロベンジルプロ  
 5 ミド (319 mg, 1.70 mmol) を加え、氷冷下 1 時間攪拌後、室温で 3 時間攪拌した。  
 反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで  
 乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー  
 に付し、酢酸エチルで溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチ  
 10 ルで再結晶して、化合物 68 (191 mg, 0.430 mmol) を無色結晶として収率 33%  
 で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.57 (3H, s), 4.26(2H, s), 4.41 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.94  
 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.01–7.06 (6H, m), 7.36 (2H, dd, J=9.0, 5.7 Hz), 7.71 (1H,  
 d, J=8.4 Hz).

## 第 2 工程

15 実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-105 を得た。

融点: 244 – 246 °C 再結晶溶媒: メタノール

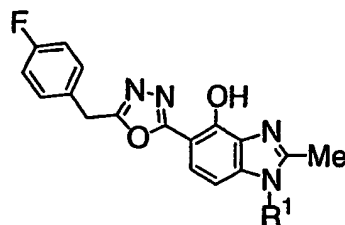
元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> として

計算値 (%): C, 66.66; H, 4.20; F, 8.79; N, 12.96.

分析値 (%): C, 66.57; H, 4.13; F, 8.57; N, 12.92.

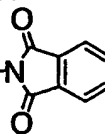
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.13-7.20 (6H, m), 7.21 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.44 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

5 実施例 26 の合成法に準じ、化合物 I-106~I-121 を合成した。



I-106 ~ I-121

I-106: $R^1 = n\text{-propyl}$	I-114: $R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
I-107: $R^1 = \text{isopropyl}$	I-115: $R^1 = \text{CH}_2\text{CONH}_2$
I-108: $R^1 = \text{Me}$	I-116: $R^1 = \text{CH}_2\text{CONHEt}$
I-109: $R^1 = \text{CH}_2\text{OEt}$	I-117: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$
I-110: $R^1 = \text{isobutyl}$	I-118: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
I-111: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	I-119: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
I-112: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	I-120: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$
I-113: $R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	I-121: $R^1 = \text{CONMe}_2$



化合物 I-106

融点: 165 - 166 °C 再結晶溶媒: エタノール-エチルエーテル

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$  として

10 計算値 (%): C, 65.56; H, 5.23; F, 5.19; N, 15.29.

分析値 (%): C, 65.70; H, 5.19; F, 5.05; N, 15.27.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.73 (2H, sextet,  $J=7.2$  Hz), 2.58 (3H, s), 4.14 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.37 (2H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

15 化合物 I-107

融点: 177 - 178 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析:  $C_{20}H_{19}FN_4O_2$  として

計算値 (%): C, 65.56; H, 5.23; F, 5.19; N, 15.29.

分析値 (%): C, 65.59; H, 5.19; F, 4.96; N, 15.22.

5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.55 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.58 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.74 (1H, quint,  $J=6.9$  Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.29 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.48 (2H, dd,  $J=8.4, 5.4$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

化合物 I-108

融点: 240 - 243 °C 再結晶溶媒: エタノール

元素分析:  $C_{18}H_{15}FN_4O_2$  として

10 計算値 (%): C, 63.90; H, 4.47; F, 5.62; N, 16.56.

分析値 (%): C, 63.63; H, 4.50; F, 5.46; N, 16.33.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.54 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=9.0, 5.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

化合物 I-109

15 融点: 195 - 197 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

元素分析:  $C_{20}H_{19}FN_4O_3$  として

計算値 (%): C, 62.82; H, 5.01; F, 4.97; N, 14.65.

分析値 (%): C, 62.64; H, 5.00; F, 4.83; N, 14.52.

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.17 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.68 (3H, s), 3.46 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.37 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.35 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

化合物 I-110

融点: 203 - 205 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

元素分析:  $C_{21}H_{21}FN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

25 計算値 (%): C, 65.07; H, 5.67; F, 4.90; N, 14.45.

分析値 (%): C, 65.06; H, 5.52; F, 4.69; N, 14.42.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.20 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.88 (2H,

d,  $J=7.5$  Hz), 4.37 (2H, s), 6.87 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.35 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

化合物 I-111

融点: 154 - 156 °C 再結晶溶媒: エタノール

5 元素分析:  $C_{23}H_{23}FN_4O_4 \cdot 1.1H_2O$  として

計算値 (%): C, 60.28; H, 5.54; F, 4.15; N, 12.23.

分析値 (%): C, 59.97; H, 5.08; F, 4.37; N, 12.10.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.10 (2H, quint,  $J=7.1$  Hz), 2.36 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 2.62 (3H, s), 4.15 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.17 (2H, t,  $J=7.4$  Hz),  
10 4.27 (2H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.34 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

化合物 I-112

融点: 219 - 221 °C 再結晶溶媒: メタノール

元素分析:  $C_{21}H_{19}FN_4O_4$  として

15 計算値 (%): C, 61.46; H, 4.67; F, 4.63; N, 13.65.

分析値 (%): C, 61.38; H, 4.57; F, 4.43; N, 13.59.

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.92 (2H, quint,  $J=7.3$  Hz), 2.30 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.55 (3H, s), 4.19 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.37 (2H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

20 化合物 I-113

融点: 246 - 248 °C 再結晶溶媒: メタノール

元素分析:  $C_{21}H_{19}FN_4O_4$  として

計算値 (%): C, 61.46; H, 4.67; F, 4.63; N, 13.65.

分析値 (%): C, 61.26; H, 4.58; F, 4.45; N, 13.52.

25 NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.51 (3H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.37 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

## 化合物 I-114

融点： 291 - 292 °C 再結晶溶媒：メタノール

元素分析：  $C_{19}H_{15}FN_4O_4 \cdot 1.4H_2O$  として

計算値 (%)： C, 55.99; H, 4.40; F, 4.66; N, 13.75.

5 分析値 (%)： C, 55.69; H, 4.10; F, 4.45; N, 13.49.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.48 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.14 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J=8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.7 Hz).

## 化合物 I-115

融点： 292 - 297 °C 再結晶溶媒：エタノール

10 元素分析：  $C_{19}H_{16}FN_5O_3 \cdot 1.0H_2O$  として

計算値 (%)： C, 57.14; H, 4.54; F, 4.76; N, 17.54.

分析値 (%)： C, 56.99; H, 4.22; F, 5.04; N, 17.49.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.48 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.40 (1H, brs), 7.45 (2H, dd, J=8.7, 5.4 Hz), 7.52

15 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.78 (1H, brs).

## 化合物 I-116

融点： 292 - 295 °C 再結晶溶媒：エタノール

元素分析：  $C_{21}H_{20}FN_5O_3 \cdot 0.8H_2O$  として

計算値 (%)： C, 59.51; H, 5.14; F, 4.48; N, 16.52.

20 分析値 (%)： C, 59.56; H, 4.73; F, 4.31; N, 16.69.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.48 (3H, s), 3.07-3.16 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J=8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.35 (1H, t, J=5.3 Hz).

## 化合物 I-117

25 融点： 270 - 272 °C 再結晶溶媒：メタノール

元素分析：  $C_{21}H_{20}FN_5O_3 \cdot 0.2H_2O$  として

計算値 (%)： C, 61.07; H, 4.98; F, 4.60; N, 16.96.

分析値 (%) : C, 61.15; H, 4.87; F, 4.44; N, 16.74.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.91 (2H, quint, J=6.9 Hz), 2.11 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.56 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.37 (2H, s), 6.81 (1H, brs), 7.17 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J=8.7, 5.7 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

5

化合物 I-118

融点 : 128 - 130 °C 再結晶溶媒 : エタノール-エチルエーテル

元素分析 : C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.として

計算値 (%) : C, 65.39; H, 5.49; F, 4.50; N, 13.26.

10 分析値 (%) : C, 65.36; H, 5.34; F, 4.38; N, 13.19.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.06 (2H, quint, J=6.1 Hz), 2.64 (3H, s), 3.33 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.92-3.95 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.27 (2H, s), 5.19-5.32 (2H, m), 5.87-5.97 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J=8.7, 5.7 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.7 Hz).

15 化合物 I-119

融点 : 146 - 148 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·1.2H<sub>2</sub>O として

計算値 (%) : C, 59.46; H, 5.34; F, 4.70; N, 13.87.

分析値 (%) : C, 59.69; H, 5.45; F, 4.66; N, 12.92.

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.04 (2H, quint, J=6.2 Hz), 2.66 (3H, s), 3.64 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.27 (2H, s), 4.28 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J=8.7, 5.4 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.7 Hz).

化合物 I-120

融点 : 246 - 247 °C 再結晶溶媒 : メタノール

25 元素分析 : C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>.として

計算値 (%) : C, 65.75; H, 4.34; F, 3.71; N, 13.69.

分析値 (%) : C, 65.66; H, 4.34; F, 3.69; N, 13.69.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.08 (2H, quint,  $J=6.9$  Hz), 2.55 (3H, s), 3.66 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.29 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.37 (2H, s), 7.17-7.23 (2H, m), 7.19 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.45 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.78-7.85 (4H, m).

# 5 化合物 I-121

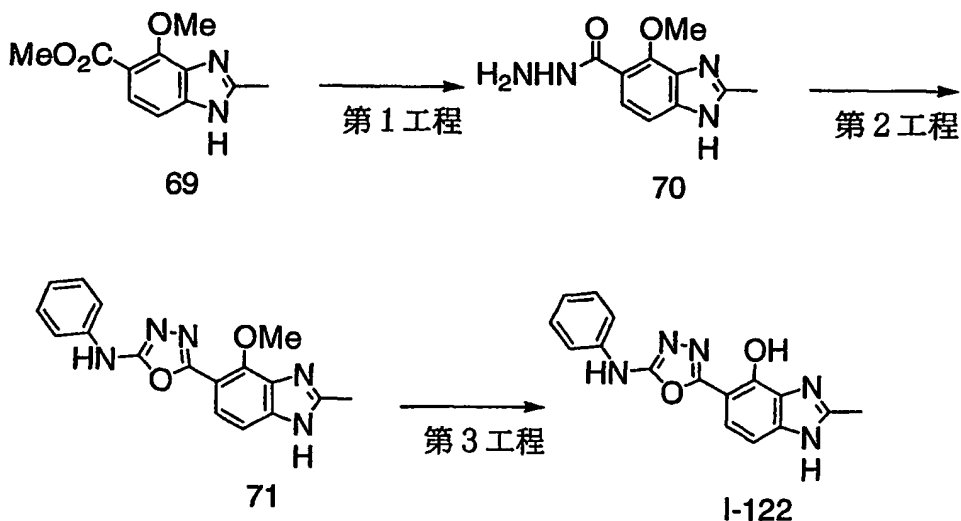
融点: 245 - 249 °C 再結晶溶媒: エタノール-酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2.67 (3H, s), 2.82-3.35 (6H, brs), 4.29 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

10

## 実施例 27

### 化合物 I-122



#### 第1工程

- 15 化合物 69 (5.97 g, 27.1 mmol) のエタノール(81ml) 溶液に、ヒドラジーン水和物 (16.3ml)を加え加熱還流した。2時間後、ヒドラジーン水和物 (16.3ml) を追加し、さらに3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、得られた褐色結晶をイソプロピルアルコールで洗浄し、化合物 70 (5.28 g, 24.0 mmol) を淡褐色結晶として収率 88% で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 4.36 (3H, s), 4.49 (2H, brs), 7.11 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.14 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

## 第 2 工程

化合物 70 (150 mg, 0.681 mmol) のトルエン(3ml)-THF(3ml)-DMF(3ml)溶液  
5 に、フェニルチオイソシアナート (92 mg, 0.681 mmol) を加え、80 °C で 30 分  
間攪拌した。反応液にジシクロヘキシルカルボジイミド (155 mg, 0.749 mmol) を  
加え、さらに 80 °C で 16 時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、  
有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、  
得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メ  
10 タノール (9:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。得ら  
れた結晶をイソプロパノールから再結晶し、化合物 71 (143 mg, 0.445 mmol) を  
無色結晶として収率 65 % で得た。

融点 : 231.5 - 233 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

元素分析 :  $C_{17}H_{15}N_5O_2$  として

15 計算値 (%) : C, 63.54; H, 4.71; N, 21.79.

分析値 (%) : C, 63.18; H, 4.67; N, 21.35.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 4.32 (3H, brs), 6.98-7.03 (1H, m), 7.24 (1H, brs), 7.34-7.39 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.57 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

## 20 第 3 工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 71 (358 mg, 1.11 mmol) か  
ら化合物 I-122 (75 mg, 0.244 mmol) を無色結晶として収率 22 % で得た。

融点 : >300 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{16}H_{13}N_5O_2 \cdot (H_2O)_{0.5}$  として

25 計算値 (%) : C, 60.75; H, 4.46; N, 22.14.

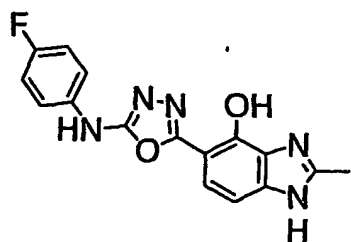
分析値 (%) : C, 60.55; H, 4.49; N, 21.77.

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2.61 (3H, s), 7.05-7.16 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.50-7.58



(3H, m).

実施例 27 の合成法に準じ、化合物 I-123 を合成した。



I-123

5 化合物 I-123

融点 : >300 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{16}H_{12}NF_5O_2 \cdot (H_2O)_{1.0}$  として

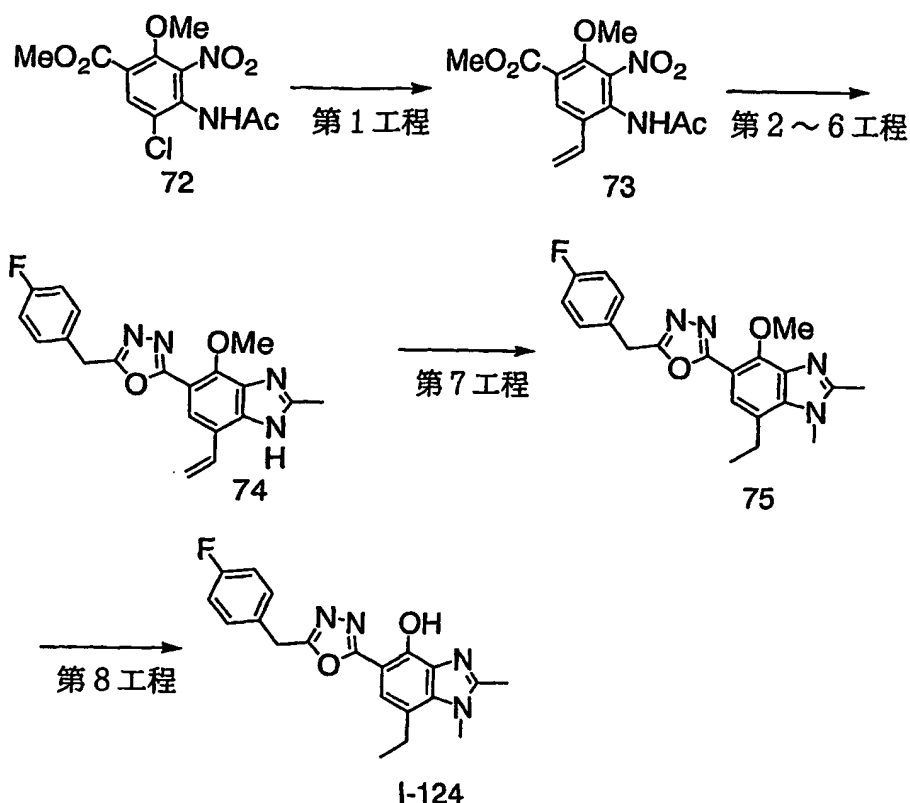
計算値 (%) : C, 55.98; H, 4.11; N, 20.40; F, 5.53.

分析値 (%) : C, 56.01; H, 4.23; N, 20.16; F, 5.31.

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.57 (3H, s), 7.18-7.26 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 10.81 (1H, brs).

実施例 28

化合物 I-124



## 第 1 工程

化合物 72 (3.03 g, 10.0 mmol)、フッ化セシウム (3.45 g, 22.7 mmol) およ  
 びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0) (137 mg, 0.150 mmol) のジ  
 5 オキサン (6 ml) 懸濁液に室温でトリ-*tert*-ブチルホスフィン (133 mg, 0.605  
 mmol) のジオキサン (6 ml) 溶液、トリブチルビニルスタナン (3.15 ml, 10.5  
 mmol) を順次加え、100℃で24時間攪拌した。反応液をシリカゲルでろ過し、  
 残さを酢酸エチルで洗浄した。ろ液から溶媒を減圧下留去して得られた残さをシ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1 v/v)で溶  
 10 出した。目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 73 (419 mg) を黄色結晶として収  
 率 14% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.13 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.57 (1H, d, J=10.8  
 Hz), 5.92 (1H, d, J=17.4 Hz), 6.57 (1H, d, J=10.8, 17.4 Hz), 8.25 (1H, s).

## 第 2 工程 ~ 第 6 工程

15 実施例 3 および実施例 9 と同様の反応を行い、化合物 74 を得た。

## 第7工程

化合物 74 (153 mg, 0.420 mmol) および 10%パラジウム炭素 (16.4 mg) のメタノール (5 ml) 懸濁液を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液から溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラム  
5 クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (30:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 75 (111 mg) を無色結晶として収率 72 % で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.66 (3H, s), 3.03 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.96 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.54  
10 (1H, s).

## 第8工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 75 (111 mg, 0.303 mmol) から化合物 I-124 (71 mg) を無色結晶として収率 64 % で得た。

融点: 181 - 182 °C 再結晶溶媒: アセトニトリル

15 元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> として

計算値 (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

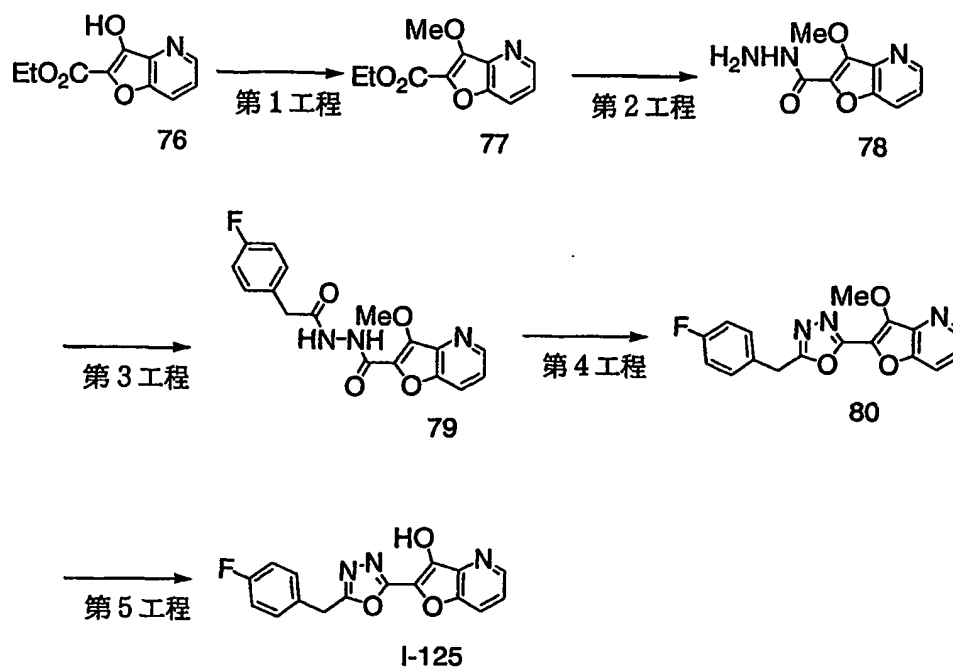
分析値 (%): C, 65.15; H, 5.01; N, 15.32; F, 5.13.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.26 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.54 (3H, s), 3.02 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.44 (2H, m),  
20 10.39 (1H, brs).

IR (KBr): 3421, 1621 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 29

化合物 I-125



## 第1工程

文献 (J. Heterocycl. Chem., 23, 665-668, (1986)) 既知の化合物 76 (3.85 g, 18.6 mmol) および炭酸カリウム (5.14 g, 37.2 mmol) のアセトン-ジメチルホルムアミド (4:1 v/v, 75 ml) 懸濁液に室温で、よう化メチル (3.50 ml, 56.2 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応液に氷冷下、2 規定塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して得られた結晶性の残さをジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、化合物 77 (2.45 g) を無色結晶として収率 60% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.57 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J=4.5, 8.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.2, 8.7 Hz), 8.61 (1H, dd, J=1.2, 4.5 Hz).

## 第2工程

化合物 77 (2.37 g, 10.7 mmol) のエタノール (25 ml) 溶液に室温でヒドラジン-水和物 (5 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を 0 °C に冷却して析出

した結晶をろ取した後、エタノールで洗浄し、化合物 78 (1.59 g) を無色結晶として収率 72% で得た。

### 第 3 工程

- 化合物 78 (1.59 g, 7.67 mmol)、*p*-フルオロフェニル酢酸 (1.33 g, 8.46 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (203 mg, 1.50 mmol) のテトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド (4:1 v/v, 37.5 ml) 懸濁液に室温で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.66 g, 8.66 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液に室温で水 (75 ml) を滴下した後、さらに氷冷下、水 (75 ml) を滴下した。析出した結晶をろ取した後、水で洗浄し、化合物 79 (2.36 g) を無色結晶として収率 90% で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.55 (2H, s), 4.42 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=4.7, 8.6$  Hz), 8.11 (1H, dd,  $J=1.2, 8.7$  Hz), 8.65 (1H, dd,  $J=1.2, 4.7$  Hz), 9.96 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

### 第 4 工程

- 化合物 79 (314 mg, 0.915 mmol) とオキシ塩化リン (3 ml) の混合物を 3 時間加熱還流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下留去して得られた残さに、氷水、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を順次加え中和した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、酢酸エチルで再結晶を行い、化合物 80 (205 mg) を薄褐色結晶として収率 69% で得た。
- NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.30 (2H, s), 4.57 (3H, s), 7.06 (2H, m), 7.36 (3H, m), 7.80 (1H, m), 8.62 (1H, m).

### 第 5 工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-125 を無色結晶として収率 82% で得た。

- 融点: 220 - 223 °C 再結晶溶媒: アセトニトリル

元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として

計算値 (%): C, 61.74; H, 3.24; N, 13.50; F, 6.10.

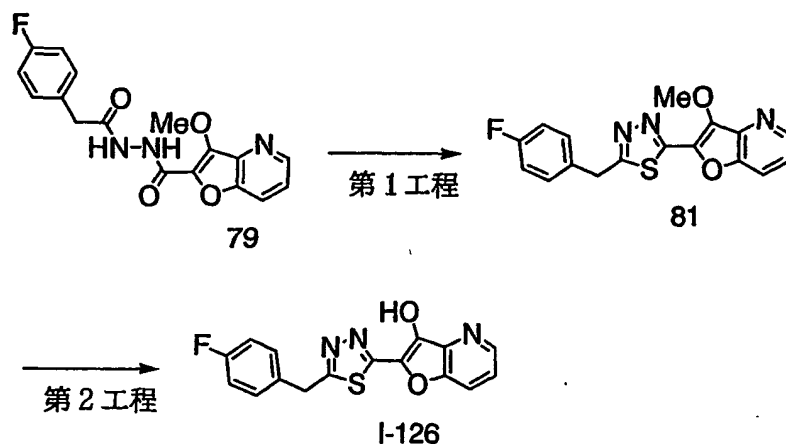
分析値 (%) : C, 61.73; H, 2.92; N, 13.51; F, 5.92.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=4.5, 8.4$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=1.2, 8.4$  Hz), 8.65 (1H, dd,  $J=1.2, 4.5$  Hz), 11.71 (1H, brs).

5 IR (KBr) : 3431, 1651  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 30

#### 化合物 I-126



#### 10 第1工程

化合物 79 (482 mg, 1.40 mmol) のトルエン (10 ml) 懸濁液に室温で Lawesson 試薬 (1.20 g, 2.82 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して得られた結晶性

15 の残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、化合物 81 (383 mg) を無色結晶として収率 88% で得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.49 (2H, s), 4.55 (3H, s), 7.06 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=4.7, 8.4$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=1.2, 8.4$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=1.2, 4.7$  Hz).

#### 20 第2工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-126 を薄褐色結晶として収率 86% で得た。

融点 : 261 - 265 °C 再結晶溶媒 : ジメチルホルムアミド-酢酸エチル

元素分析 :  $C_{16}H_{10}FN_3O_2S$  として

5 計算値 (%) : C, 58.71; H, 3.08; N, 12.84; F, 5.80; S, 9.80.

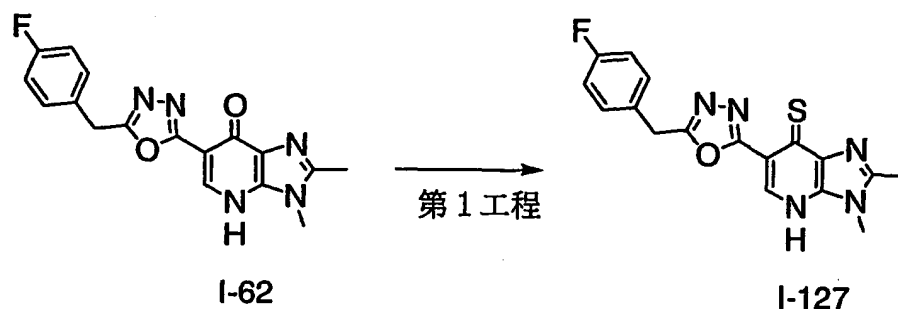
分析値 (%) : C, 58.47; H, 2.88; N, 12.75; F, 5.59; S, 9.54.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.54 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=4.7, 8.4$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=1.2, 8.4$  Hz), 8.62 (1H, dd,  $J=1.2, 4.7$  Hz), 12.05 (1H, brs).

10 IR (KBr) : 3448, 1637  $cm^{-1}$ .

### 実施例 3 1

化合物 I-127



15 第 1 工程

化合物 I-62 (393 mg, 1.16 mmol) のピリジン (4 ml) 懸濁液に室温で五硫化二リン (282 mg, 1.27 mmol) を加え、6 時間加熱還流した。反応液に氷冷下、水 (12 ml)、2 規定塩酸 (4 ml) を順次加えた。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、ジメチルホルムアミドで再結晶を行い、化合物 I-127 (111 mg) を無色結

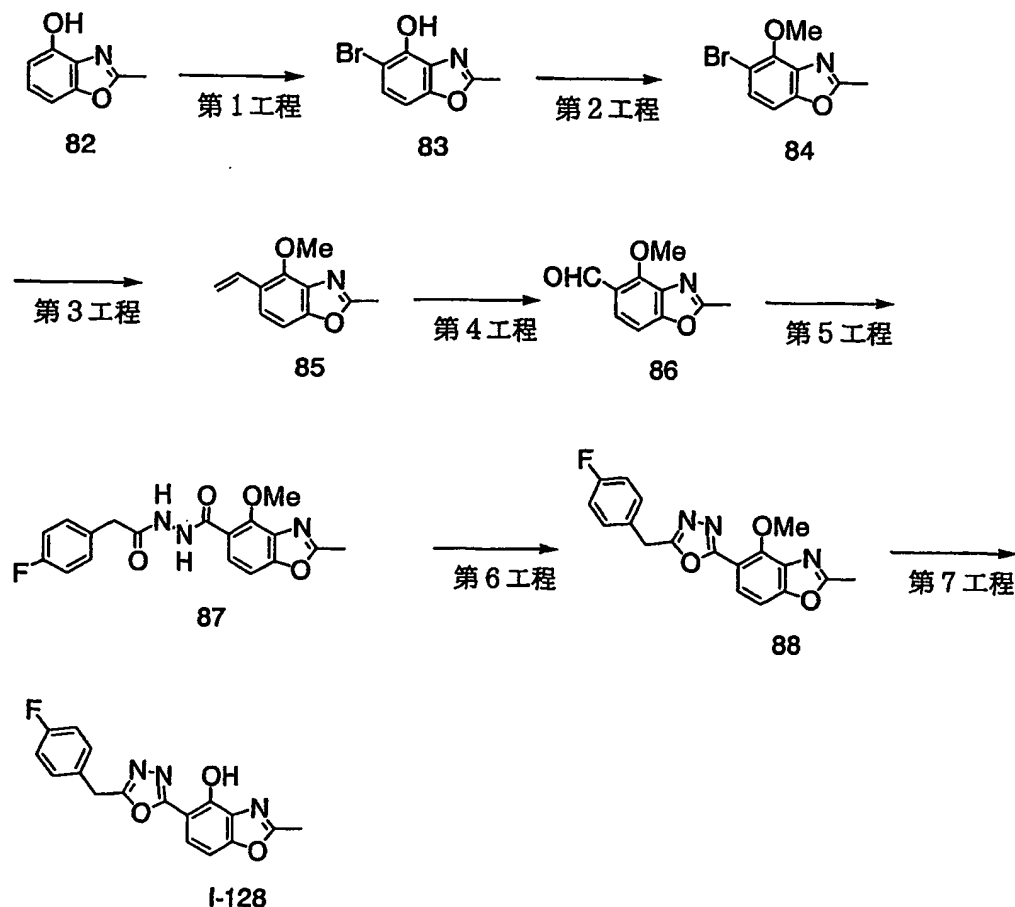
20 晶として収率 27% で得た。

融点 : >300 °C 再結晶溶媒 : ジメチルホルムアミド

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.72 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.42 (2H, m), 9.21 (1H, s), 14.37 (1H, brs).

## 実施例 3 2

## 化合物 I-128



## 5 第 1 工程

4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾール 82 (3.83 g, 25.7 mmol) の塩化メチレン (85 ml) 溶液に室温でジイソプロピルアミン (0.36 ml, 2.57 mmol) と N-ブ  
 10 ロモスクシンイミド (4.57 g, 25.7 mmol) の塩化メチレン (150 ml) 溶液を加え、  
 室温で 1 時間攪拌した。反応液に水と 10 % 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し  
 た。有機層を 10 % 塩酸、5 % 亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄  
 し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをヘキサ  
 ン-ジイソプロピルエーテル (1 : 1) の混合溶媒で洗浄し、化合物 83 の粗生成  
 物 (4.83 g) を無色結晶として得た。



NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.71 (3H, s), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.39 (1H, brs).

## 第2工程

化合物 83 (4.67 g, 20.5 mmol) の DMF (40 ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (3.68 g, 26.7 mmol) とよう化メチル (1.91 ml, 30.8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水と10%塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%塩酸、5%亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1 v/v)で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 84 (3.46 g) を無色油状物として収率70%で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 4.38 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.7 Hz).

## 第3工程

フッ化セシウム (1.02 g, 6.73 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (42 mg, 0.0459 mmol) の混合物に、化合物 84 (740 mg, 3.06 mmol) のジオキサン (8 ml) 溶液、トリ-*tert*-ブチルホスフィン (37 mg, 0.183 mmol) のジオキサン (4 ml) 溶液、トリブチルビニルスタナン (0.98 ml, 3.36 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で15時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加え、不溶物をろ過した後、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(8:1 v/v)で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 85 (260 mg) を無色油状物として収率45%で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.60 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.24 (1H, dd, J=11.4, 1.5 Hz), 5.68 (1H, dd, J=17.7, 1.5 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J=17.7, 11.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz).

## 第4工程

化合物 85 (296 mg, 1.56 mmol) の THF (8 ml) 溶液に、氷冷下、トリメチルア

ミン-*N*-オキシド・二水和物 (191 mg, 1.72 mmol)、水 (0.4 ml)、5 % 四酸化オスミウム水溶液 (0.40 ml, 0.0782 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に 5 % チオ硫酸ナトリウムを加え、室温で 15 分撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10 % 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、ジオール中間体 (320 mg) を褐色油状物として得た。

次に、このジオール中間体 (315 mg, 1.41 mmol) の THF (12 ml) 溶液に、氷冷下、過よう素酸ナトリウム (362 mg, 1.69 mmol) 水溶液 (3 mL) を加え、同温度で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、化合物 86 (245 mg) を無色結晶として収率 82 % で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.64 (3H, s), 4.49 (3H, s), 7.12 (1H, dd,  $J=8.4, 0.9$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 10.47 (1H, d,  $J=0.9$  Hz).

#### 15 第 5 工程

化合物 86 (240 mg, 1.26 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) - ジオキサン (5 ml) 溶液に室温で、2-メチル-2-ブテン (4 ml) と、亜塩素酸ナトリウム (590 mg, 6.53 mmol) とりん酸二水素ナトリウム二水和物 (783 mg, 5.02 mmol) の水溶液 (6 ml) を加え、同温度で 6 時間撹拌した。反応液に 5 % チオ硫酸ナトリウムを加え、室温で 10 分撹拌した後、5 % クエン酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、カルボン酸中間体 (264 mg) を得た。

次に、このカルボン酸中間体 (264 mg, 1.26 mmol) から、実施例 9 の第 2 工程に従い、化合物 87 (330 mg) を無色結晶として収率 74 % で得た。

#### 25 第 6 工程

実施例 9 の第 3 工程に従い、化合物 87 (176 mg, 0.493 mmol) から化合物 88 (128 mg) を無色結晶として収率 77 % で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.64 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.41 (3H, s), 7.04 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz).

#### 第7工程

実施例4の第1工程に従い、化合物88 (123 mg, 0.362 mmol) から化合物 I-128

- 5 (79 mg) を無色結晶として収率67%で得た。

融点: 178 - 179 °C 再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール

元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として

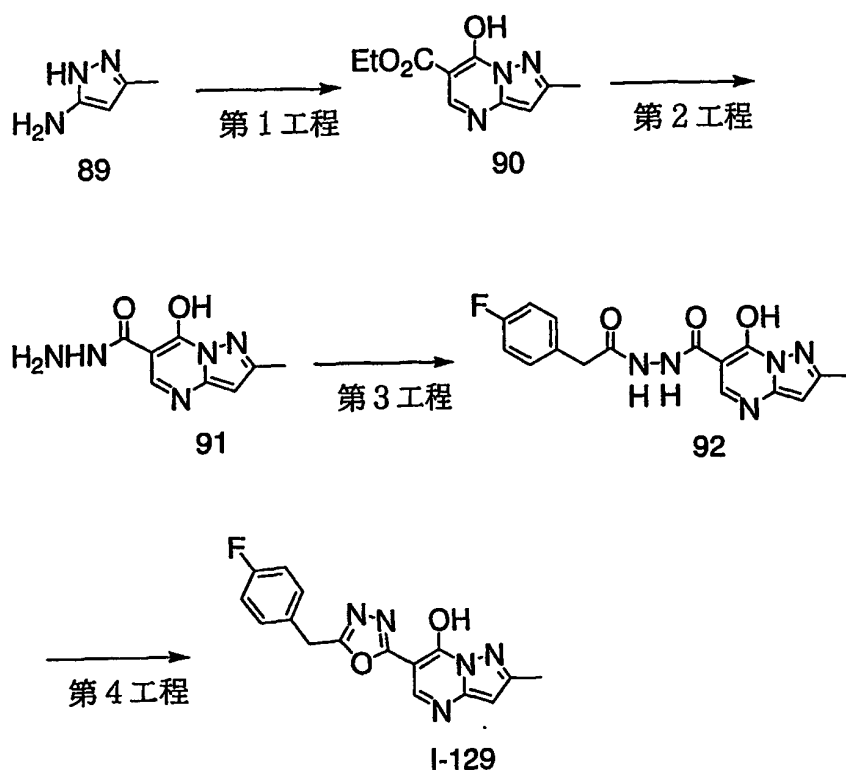
計算値 (%): C, 62.77; H, 3.72; N, 12.92; F, 5.84.

分析値 (%): C, 62.71; H, 3.62; N, 12.88; F, 5.72.

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.66 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.35 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.73 (1H, brs).  
IR (KBr): 3431, 1649, 1612, 1549, 1518, 1489, 1381, 1232 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例33

- 15 化合物 I-129



## 第1工程

化合物 89 (22.4 g, 231 mmol) の酢酸 (200 ml) 溶液に室温でエトキシメチレンマロン酸ジエチル (47.0 ml, 230 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応液

5 を 0 °C に冷却して析出した結晶をろ取した後、エタノール、エーテルで順次洗浄し、化合物 90 (34.4 g) を無色結晶として収率 67 % で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.29 (3H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.12 (1H, s), 8.51 (1H, s), 12.94 (1H, brs).

## 第2工程

10 化合物 90 (2.00 g, 10.7 mmol) とヒドラジーン水和物 (2 ml) の混合物を 15 時間加熱還流した。氷冷下、水 (8 ml) を加え、析出した結晶をろ取した後、水、エーテルで順次洗浄し、化合物 91 (1.27 g) を無色結晶として収率 68 % で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 6.09 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.83 (1H, brs).

## 15 第3工程

実施例 29 の第 3 工程と同様の反応を行い、化合物 92 の粗生成物を得た。

#### 第 4 工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-129 を薄褐色結晶として化合物 91 から通算収率 9 % で得た。

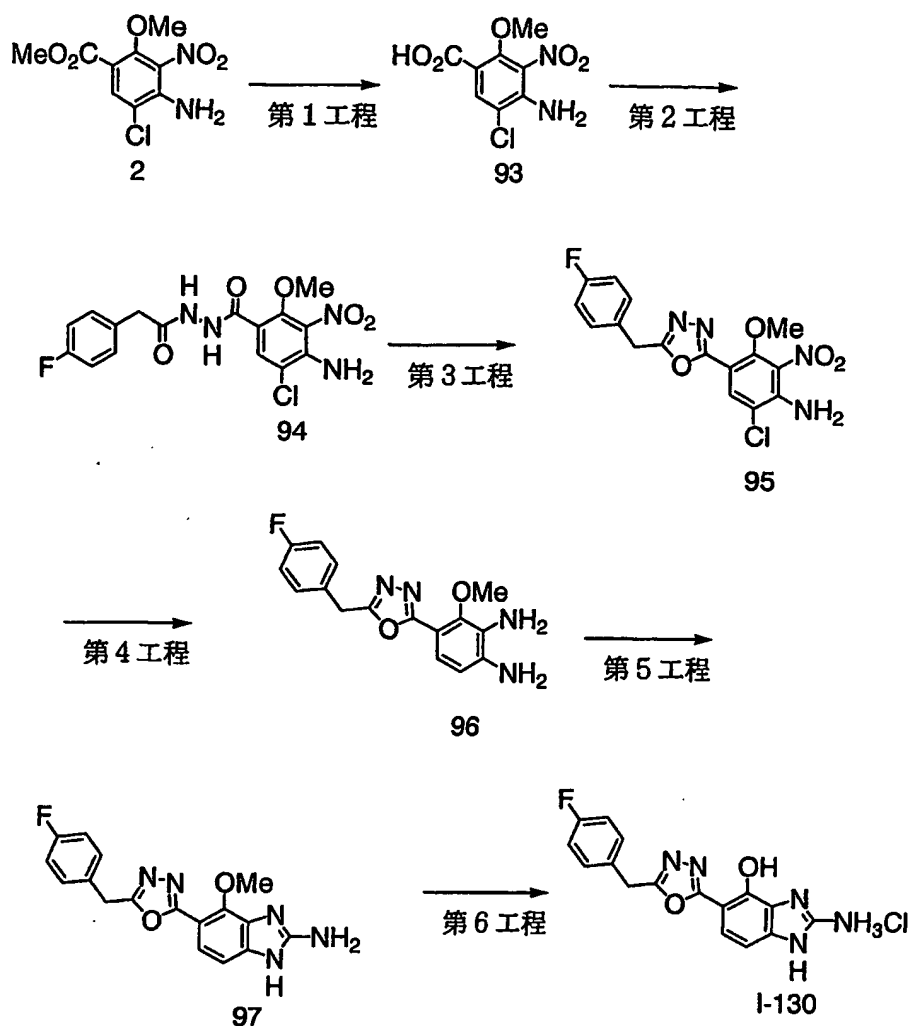
5 融点 :  $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒 : アセトニトリル-メタノール

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.32 (3H, s), 4.34 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.21 (2H, m), 7.42 (2H, m), 8.57 (1H, s), 13.14 (1H, brs).

IR (KBr) : 3427, 1674  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 10 実施例 34

化合物 I-130



## 第 1 工程

化合物 2 (2.00 g, 7.67 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に室温で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、50 °C で 50 分間攪拌した。反応液に氷冷下、2 規定塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水 (40 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 93 の粗生成物 (1.95 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.03 (3H, s), 5.87 (2H, brs), 8.17 (1H, s).

## 第 2 工程

化合物 93 (1.95 g)、*p*-フルオロフェニル酢酸ヒドラジド (1.48 g, 8.80 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (213 mg, 1.58 mmol) の DMF (20 ml) 溶

液に室温で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.68 g, 8.76 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に室温で水 (180 ml) を滴下し、氷冷後、析出した結晶をろ取した後、水、エーテルで順次洗浄し、化合物 94 (3.04 g) を黄色結晶として化合物 2 から通算収率 100% で得た。

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.52 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.59 (2H, brs), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.56 (1H, s), 10.09 (1H, brs), 10.27 (1H, brs).

### 第 3 工程

実施例 9 の第 3 工程と同様の反応を行い、化合物 95 を黄色結晶として収率 72% で得た。

### 10 第 4 工程

- 化合物 95 (2.12 g, 5.60 mmol)、10%パラジウム炭素 (402 mg)、トリエチルアミン (8 ml) のメタノール (80 ml) 溶液を 4 気圧の水素雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液から溶媒を減圧下留去して得られた残さを酢酸エチルで希釈し、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶性の残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、化合物 96 (1.54 g) を無色結晶として収率 88% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.55 (4H, br), 3.75 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.04 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (2H, m).

### 20 第 5 工程

臭化シアン (181 mg, 1.62 mmol) の水 (2.5 ml) 溶液に室温で化合物 96 (493 mg, 1.57 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液を滴下し、20 時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和重曹水、水を順次加え、中和した。析出した結晶をろ取した後、水で順次洗浄し、化合物 97 (504 mg) を無色結晶として収率 95% で得た。

- 25 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.04 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.42 (2H, brs), 6.96 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.21 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (2H, m), 11.18 (1H, brs).

## 第 6 工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-130 を無色結晶として収率 63% で得た。

融点 : 261 - 266 °C 再結晶溶媒 : アセトニトリル

5 元素分析 :  $C_{16}H_{13}ClFN_5O_2(H_2O)_{0.4}$  として

計算値 (%) : C, 51.83; H, 3.81; N, 18.89; Cl, 9.56; F, 5.12;

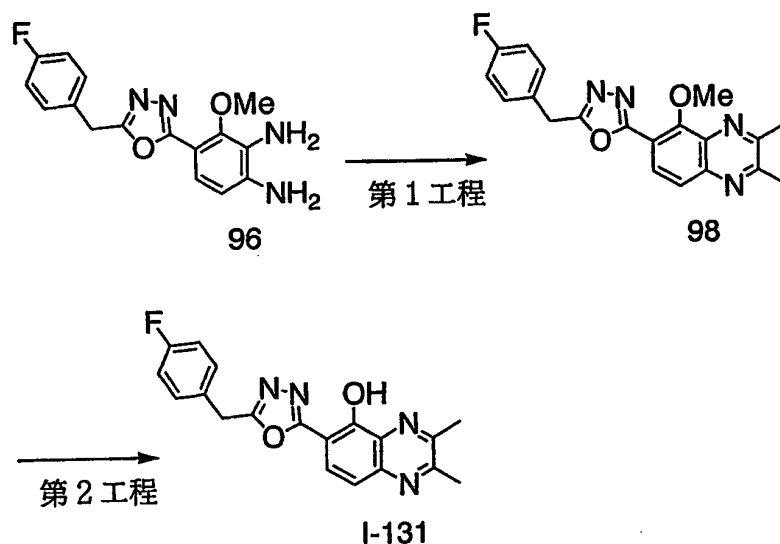
分析値 (%) : C, 51.91; H, 3.35; N, 18.75; Cl, 9.60; F, 5.02.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.39 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.21 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.56 (2H, brs), 10.70 (1H, brs), 12.93 (1H,

10 brs).

IR (KBr) : 1697  $cm^{-1}$ .

## 実施例 3 5



15 第 1 工程

化合物 96 (222 mg, 0.706 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液に 60 °C でジアセチル (89.9 mg, 1.04 mmol) を加え、7 時間加熱還流した。反応液を 0 °C に冷却して析出した結晶をろ取した後、エタノールで順次洗浄し、化合物 98 (97.2 mg) を黄色結晶として収率 38% で得た。



NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.76 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.9 Hz).

## 第2工程

実施例4の第1工程と同様の反応を行い、化合物 I-131 を薄褐色結晶として収率75%で得た。

融点: 226 - 228 °C 再結晶溶媒: アセトニトリル

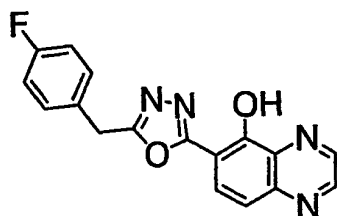
元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値 (%): C, 65.14; H, 4.32; N, 15.99; F, 5.42.

分析値 (%): C, 65.10; H, 4.08; N, 16.02; F, 5.37.

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.70 (3H, s), 2.74 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.92 (1H, brs).  
IR (KBr): 3423, 1631 cm<sup>-1</sup>.

実施例35の合成法に準じ、化合物 I-132 を合成した。



I-132

15

化合物 I-132

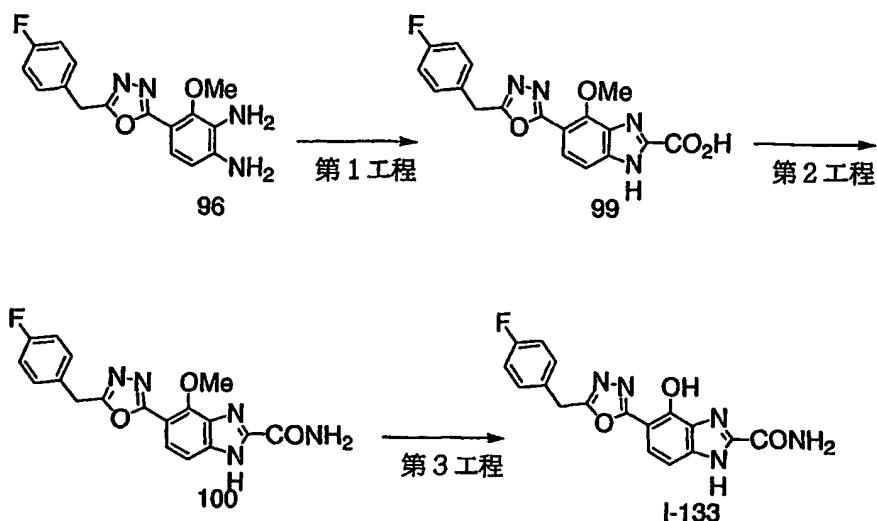
融点: 163- 164 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.43 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.99 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.07 (1H, d, J=1.5 Hz),

20 11.52 (1H, brs).

実施例36

化合物 I-133



## 第1工程

化合物 96 (943 mg, 3.00 mmol) の酢酸 (6.0 ml) 溶液に氷冷下でメチル 2,2,2-  
 ートリクロロアセトイミデート (408  $\mu$ l, 3.30 mmol)、ジイソプロピルエチルア  
 5 ミン (473  $\mu$ l, 2.72 mmol)、塩化アンモニウム (73 mg, 1.36 mmol)を加え、室温  
 で 45 分間攪拌した。反応液に水 (15 ml) を加えて、析出した結晶をろ過した。  
 次に、この結晶を THF (27 ml) に溶解し、これに 5 規定水酸化ナトリウム水溶液  
 (3 ml) を加え、室温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液を濃縮し、2 規定塩酸で反  
 応液の pH を 3~4 とした。析出した結晶をろ過し、水洗して、化合物 99 (770 mg)  
 10 を赤褐色結晶として収率 70% で得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.28 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.39 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

## 第2工程

化合物 99 (250 mg, 0.68 mmol) のジメチルホルムアミド (3.4 ml) 溶液に、  
 15 室温で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (138 mg, 1.02 mmol)、ジイソプロピル  
 エチルアミン (473  $\mu$ l, 2.72 mmol)、塩化アンモニウム (73 mg, 1.36 mmol)、(ベ  
 ンゾトリアゾ-1-イルオキシ) トリスピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホ  
 スフェート (531 mg, 1.02 mmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を 1  
 規定塩酸 (4 ml)-氷水-酢酸エチルの混合物中に注ぎ、これを酢酸エチルで抽出

- した。有機層を希塩酸、水でそれぞれ 2 回洗浄した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1 v/v)で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物
- 5 100 の粗生成物 (409 mg) を黄色結晶として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.36 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.26 (1H, s), 13.60 (1H, s).

### 第 3 工程

- 10 実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-133 を薄褐色結晶として収率 54% で得た。

元素分析 :  $C_{17}H_{12}FN_5O_3$  として

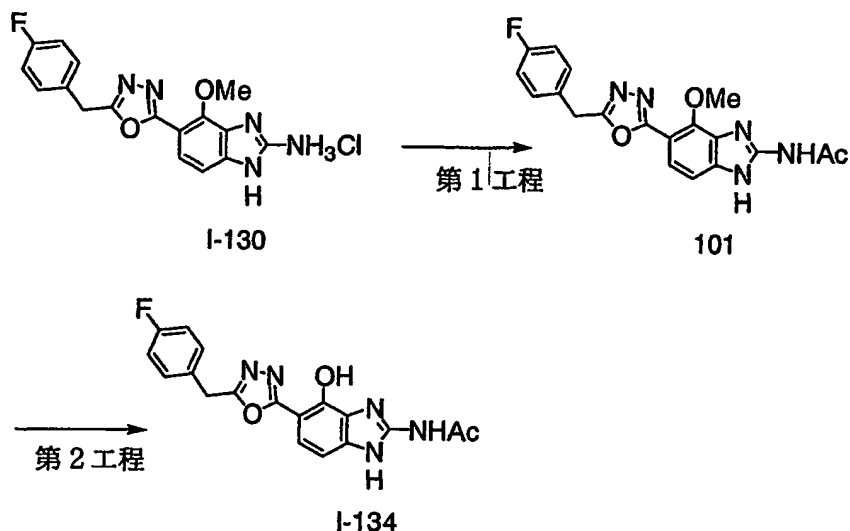
計算値 (%) : C, 57.79; H, 3.42; N, 19.82; F, 5.38.

分析値 (%) : C, 54.64; H, 3.33; N, 18.17; F, 4.97.

- 15 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.39 (2H, s), 7.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.27 (1H, s).

### 実施例 37

化合物 I-134



#### 第1工程

化合物 I-130 (556 mg, 1.65 mmol) の THF (15 ml) 溶液に氷冷下、トリエチル  
 アミン (253  $\mu$ l, 1.82 mmol) と塩化アセチル (129  $\mu$ l, 1.82 mmol) の THF (5 ml)  
 5 溶液を加え、0 °C で 1 時間攪拌した後、室温で 15 分間攪拌した。反応液に水 (30  
 ml) を加えて希釈した後に、10%塩酸を加えて反応液の pH を 3~4 とした。析出  
 した結晶をろ過し、水洗して、*N*-アセチル中間体 (327 mg) を得た。次に、これ  
 をキシレン (15 ml) に溶解し、170 °C で 2 時間加熱還流した。冷却後、結晶  
 をろ過し、これを少量のジエチルエーテルで洗浄して、化合物 101 (264 mg) を  
 10 赤色結晶として収率 41% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 4.20 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.30  
 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d,  $J=8.2$  Hz).

#### 第2工程

実施例 4 の第 1 工程と同様の反応を行い、化合物 I-134 を無色結晶として収率 2  
 15 2% で得た。

融点: >300 °C 再結晶溶媒: テトラヒドロフラン-クロロホルム

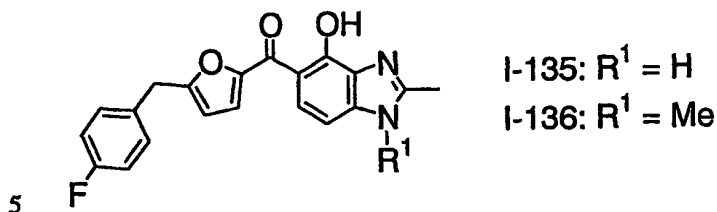
元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> として

計算値 (%): C, 58.85; H, 3.84; N, 19.07; F, 5.17.

分析値 (%): C, 54.64; H, 3.33; N, 18.17; F, 5.02.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.21 (3H, m), 7.46 (3H, m),  
11.64 (1H, brs).

実施例 17 の合成法に準じ、化合物 I-135, I-136 を合成した。



化合物 I-135

融点 : 238 - 241 °C 再結晶溶媒 : アセトニトリル

元素分析 :  $C_{20}H_{15}FN_2O_3(H_2O)_{0.1}$  として

計算値 (%) : C, 68.21; H, 4.35; N, 7.96; F, 5.40.

10 分析値 (%) : C, 68.08; H, 4.19; N, 7.91; F, 5.34.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.48 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.20 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 12.88 (1H, brs).

IR (KBr) : 3431, 1635  $cm^{-1}$ .

15 化合物 I-136

融点 : 205 - 207 °C 再結晶溶媒 : メタノール-酢酸エチル

元素分析 :  $C_{21}H_{18}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.6}$  として

計算値 (%) : C, 61.27; H, 4.70; N, 6.81; Cl, 8.61; F, 4.62.

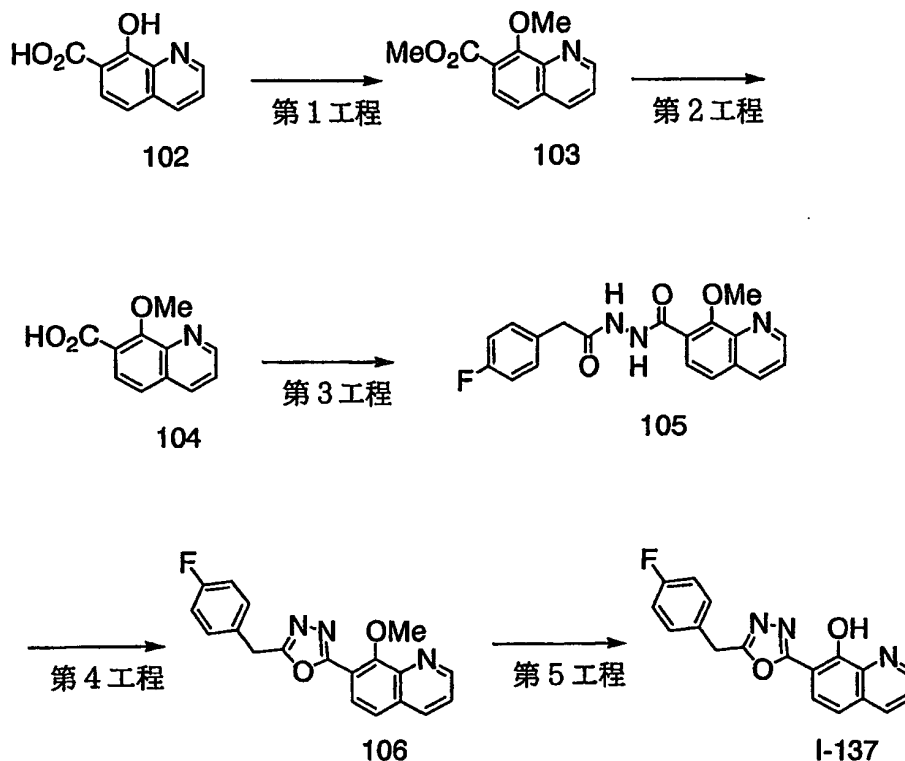
分析値 (%) : C, 61.24; H, 4.65; N, 6.79; Cl, 8.14; F, 4.48.

20 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.76 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.52 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.20 (2H, m), 7.34 - 7.42 (4H, m), 7.93 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 12.19 (1H, brs).

IR (KBr) : 3280, 1651  $cm^{-1}$ .

## 実施例 3 8

## 化合物 I-137



## 第 1 工程

- 5 化合物 102 (3.50 g, 18.5 mmol) とシリカゲル (1 g) のメタノール (8 ml) 懸濁液に、氷冷下ジアソメタンのエーテル溶液を加え、室温で 1 時間 30 分間攪拌した。不溶物をろ過により除去し、ろ液を濃縮した。残さに水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで
- 10 溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 103 (1.01 g) を無色油状物として収率 25% で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.67 (1H, dd,  $J=8.4, 3.9$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.45 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 9.01 (1H, dd,  $J=4.2, 1.8$  Hz).

## 15 第 2 工程

化合物 103 (1.40 g, 6.45 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に、室温で 1 規定水酸化リチウム水溶液 (8 ml) を加え、75 °C で 2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、1 規定塩酸を加え酸性とした後、反応液を減圧下濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、結晶性残さをエーテルを用いてろ取し、化合物 104 の粗生成物 (0.900 g) を収率 69 % で得た。

融点 : 184 - 185 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.11 (3H, s), 7.64 (1H, dd,  $J=8.4, 3.9$  Hz), 7.76 (2H, m), 8.43 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 8.99 (1H, dd,  $J=4.2, 1.8$  Hz), 13.15 (1H, brs).

### 10 第 3 工程

実施例 9 の第 2 工程と同様の反応を行い、化合物 105 を無色結晶として収率 49 % で得た。

融点 : 167 - 168 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.57 (2H, s), 4.18 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.56 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=8.4, 4.2$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.43 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz), 8.99 (1H, dd,  $J=4.2, 1.5$  Hz), 10.33 (1H, s), 10.55 (1H, s).

### 第 4 工程

臭素の塩化メチレン溶液 (0.1M, 9.76 ml, 0.976 mmol) に氷冷下、トリフェニルホスフィン (256 mg, 0.976 mmol) を加え、氷冷下 30 分間、さらに室温で 30 分間攪拌した。次に、これに氷冷下トリエチルアミン (257 mg, 2.55 mmol) を加え 10 分間攪拌した後、化合物 105 (300 mg, 0.850 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 106 (94 mg) を無色結晶として収率 33 % で得た。

融点 : 119 - 120 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.12 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.23 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=8.4, 4.2$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.48 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8$  Hz), 9.02 (1H, dd,  $J=4.2, 1.8$  Hz).

#### 第5工程

- 5 実施例4の第1工程と同様の反応を行い、化合物 I-137 を無色結晶として収率 66% で得た。

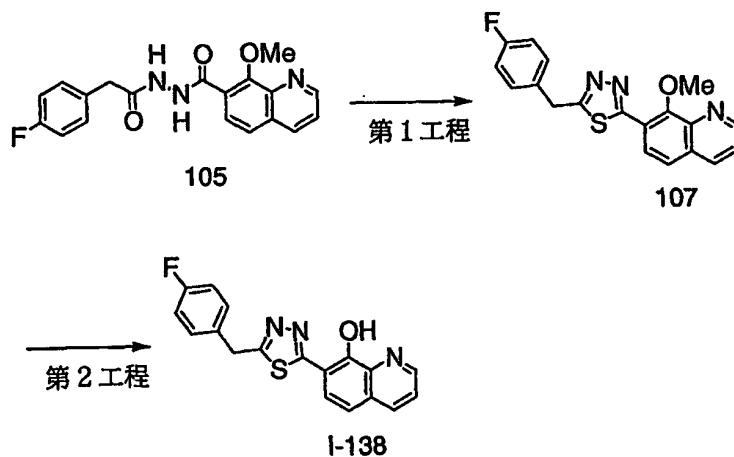
融点 : 172 - 173 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.41 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.4, 4.2$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.43 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz), 8.96 (1H, dd,  $J=4.2, 1.5$  Hz), 10.97 (1H, brs).

10

#### 実施例39

##### 化合物 I-138



#### 15 第1工程

実施例30の第1工程と同様の反応を行い、化合物 107 を無色結晶として収率 24% で得た。

融点 : 119 - 120 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.28 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=8.1, 4.2$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$

20



Hz), 8.61 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J=4.2, 1.8 Hz).

#### 第5工程

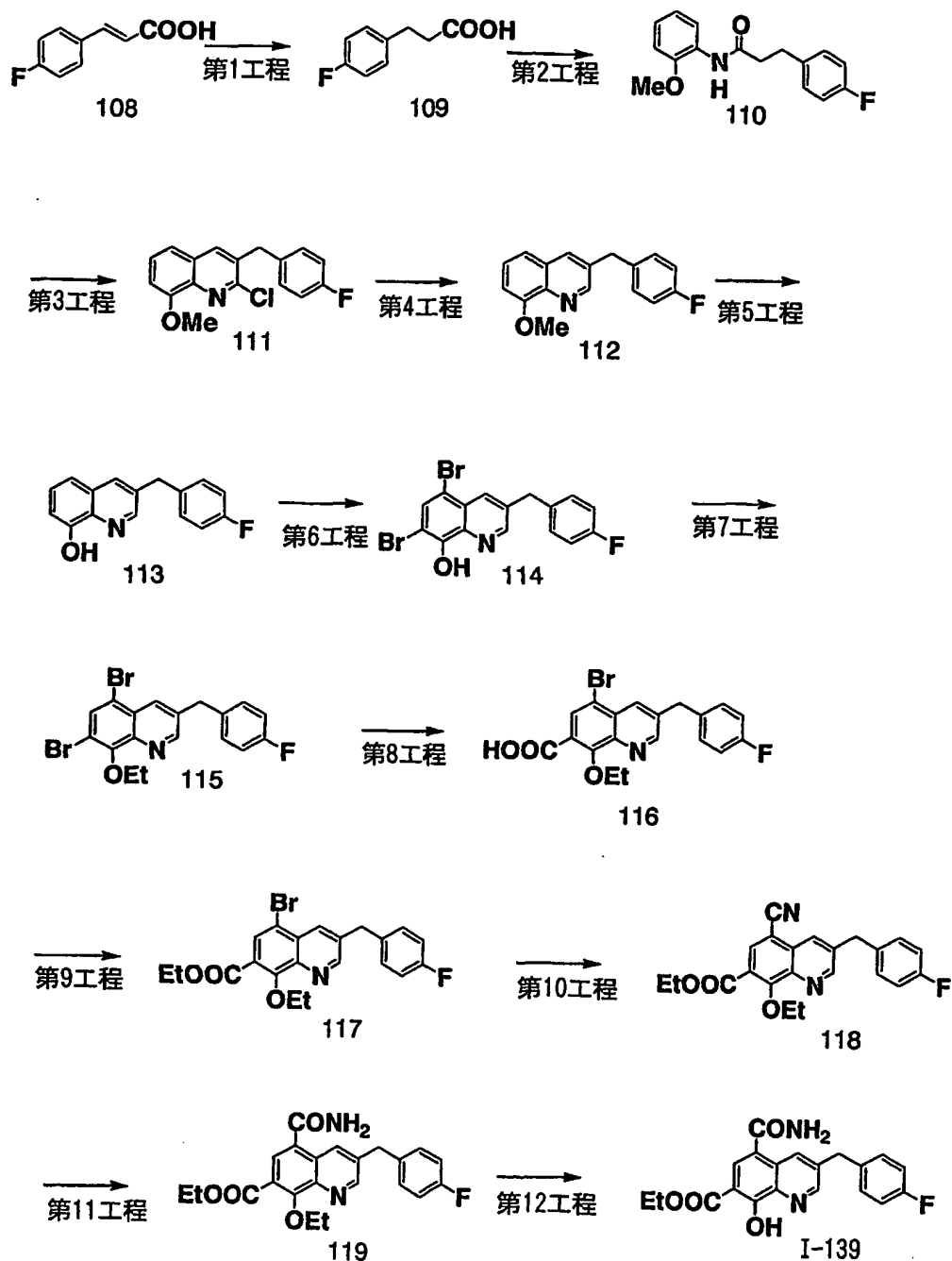
実施例4の第1工程と同様の反応を行い、化合物 I-138 を無色結晶として収率 87% で得た。

5 融点 : 164 - 165 °C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.53 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.4, 4.2 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.42 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 8.94 (1H, dd, J=4.2, 1.5 Hz).

#### 10 実施例 40

化合物 I-139



## 第 1 工程

4-フルオロシナミン酸(50 g, 300 mmol)の DMF (500 ml)溶液に氷冷下 10 % パラジウム炭素(10 wt%)を加え、室温で 6.5 時間水素を添加した。反応液をセライトで濾過後 DMF を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル(300 ml)を加えもう一度セライト濾過し、濾液を減圧下留去する事によって化合物 109 の粗生成物 (61.8 g) を

白色結晶として得た。

#### 第 2 工程

化合物 109 の粗生成物(61.8 g)の塩化メチレン(350 ml)溶液に、室温下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (69.2 g, 360 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.07 g, 31 mmol) を加え 60 分間攪拌した。  
2-メトキシアニリン (40.6 g, 330 mmol) の塩化メチレン(30 ml)溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。氷水を加え攪拌後、塩化メチレン層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ、1N HCl 水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた白色結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄する事によって化合物 110(69.4 g, 254 mmol)を 84.6 %の収率で得た。

#### 第 3 工程

オキシ塩化リン(310 g, 2.0 mol)に氷冷下 DMF(27.4 g, 375 mmol)を滴下し、30 分間攪拌した。化合物 110(68.4 g, 250 mmol)を結晶のまま加え、室温まで昇温後 30 分間攪拌した。反応液を 75℃で 18 時間反応させた後、オキシ塩化リンを減圧留去し、氷水(500 ml)を加えた。生成したアメ状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶を冷酢酸エチルで洗浄する事によって化合物 111(45.1 g, 149 mmol)の白色結晶を得た。さらに再結晶母液を減圧濃縮する事によって得られた 2 番晶(4.4 g, 14.6 mmol)を合わせて、化合物 111 を総収率 65.6% で得た。

#### 第 4 工程

化合物 111(49.0 g, 162.4 mmol)の酢酸エチル(400 ml)－エタノール(800 ml)溶液に氷冷下 5% パラジウム炭素(10 wt%)次いでトリエチルアミン(24.6 g, 244 mmol)を加えた。室温まで昇温し、2 時間水素を添加した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチル(500 ml)と水(300 ml)を加え、分液した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネ

シウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって淡いオレンジ色の結晶として化合物 112(43.7 g)の粗生成物を得た。

#### 第 5 工程

化合物 112 の粗生成物(43.7 g)にピリジン塩酸塩(100 g, 865 mmol)を加え、  
5 180°Cで 1.5 時間加熱反応した。反応液を室温まで冷却し、氷冷した塩化メチレン  
(300 ml)ー水(300 ml)に流し込んだ。30 分間攪拌後、塩化メチレン層を分離し、  
水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせて硫酸ナトリウムにて  
乾燥し、溶媒を留去して得られた淡黄色の結晶をエタノールージイソプロピルエ  
ーテルにて再結晶した。4 番晶まで合わせて化合物 113(36.9 g, 145.7 mmol)の  
10 淡黄色結晶を 90.5 %の収率で得た。

#### 第 6 工程

化合物 113(19.0 g, 75 mmol)の塩化メチレン溶液(500 ml)に室温でジイソプロピ  
ルアミン(1.52 g, 15 mmol)を加えた。更に N-プロモサクシンイミド(32.0 g, 180  
mmol)の塩化メチレン(1000 ml)溶液を滴下した。2 時間攪拌後、反応液を氷冷した  
15 2N HCl(500 ml)に滴下し、塩化メチレン層を分離した。水層を塩化メチレンで抽出  
し、塩化メチレン層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し  
た。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をエタノールー塩化メチレンで再結晶す  
る事によって化合物 114(14.0 g, 34.1 mmol)の淡いオレンジ色の結晶を 42.5 %の  
収率で得た。

#### 20 第 7 工程

化合物 114(4.9 g, 11.9 mmol)の DMF(30 ml)溶液に炭酸カリウム(1.97 g, 14.3  
mmol)を加え 30 分間室温で攪拌した。エチルブロミド(2.6 g, 23.8 mmol)を加え、  
60°Cで 60 分間加熱反応した。反応液を冷却後氷水に流し込み、酢酸エチルで抽出  
した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する事によ  
25 り化合物 115 の粗生成物(4.07 g)を褐色油成物として得た。

#### 第 8 工程

エーテル 120ml に 2M フェニルリチウム (8 ml, 16 mmol) のシクロヘキサン溶

液を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却後、化合物 115 (3.45 g, 7.9 mmol) のエーテル溶液 (60 ml) を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$ にて 30 分間攪拌後、 $\text{CO}_2$  ガスを 60 分間通じた。 $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温後、2N HCl 水溶液にて中和、次いで 2N NaOH 水溶液にてアルカリ性にし、エーテルで水層を洗浄した。水層に 2N HCl 水溶液を加え、酸性にする事によって析出した白色結晶を濾別した。白色結晶を水、次いでジイソプロピルエーテルによって洗浄し、化合物 116 (880 mg, 2.2 mmol) の白色結晶を 28 %の収率で得た。

#### 第 9 工程

化合物 116(1.06 g, 2.6 mmol)の塩化メチレン溶液に、室温下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (600 mg, 3.12 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (410 mg, 3.12mmol) を加え 30 分間攪拌した。エタノール(10 ml)とトリエチルアミン(316 mg, 3.12 mmol)を加え、60 分間加熱灌流した。反応液を冷却後溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって化合物 117(960 mg, 2.22 mmol)の淡黄色結晶を 85.4 %の収率で得た。

#### 15 第 10 工程

化合物 117(432 mg, 1 mmol)、シアン化銅(358 mg, 4 mmol)、テトラエチルアンモニウムシアニド(156 mg, 1 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム(37 mg, 0.04 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン(89 mg, 0.16 mg)のジオキサン(5 ml)溶液を 4 時間加熱灌流した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム(37 mg, 0.04 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン(89 mg, 0.16 mg)を追加し、さらに 60 分加熱灌流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル(30 ml)を加え、10 分間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去する事によって得られた淡黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 118 (347 mg, 0.917 mmol) を淡黄色結晶として収率 91.7%で得た。

## 第 11 工程

化合物 118(200 mg, 0.57 mmol)のクロロホルム(10 ml)溶液に、氷冷下 MeOH(3 ml)を加え、HCl gas を 60 分間通じた。反応液を密封し 4°C にて 5 日間静置した。反応液に MeOH(5 ml)と水(5 ml)を加え 50°C で 30 分間加熱反応した。冷却後氷水を加え、  
5 クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去する事によって得られた白色結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 119 (121 mg, 0.31 mmol) を淡黄色結晶として収率 53.6 % で得た。

## 10 第 12 工程

化合物 119(99.1 mg, 0.23 mmol)の塩化メチレン( 5 ml)溶液に-20°C にて 1M 三臭化ホウ素(0.69 ml, 0.69 mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。30 分間攪拌後、1M 三臭化ホウ素(0.69 ml, 0.69 mmol)の塩化メチレン溶液を追加滴下した。さらに 30 分間攪拌後、反応液に 1N HCl 水溶液及び氷水を加えた。塩化メチレン  
15 にて抽出後、飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去する事によって得た結晶を酢酸エチルにて再結晶する事により、表題化合物 I-139(35 mg, 0.095 mmol)を淡黄色結晶として 41.3 % の収率で得た。

融点 : 212 - 214 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{20}H_{17}FN_2O_4(H_2O)_{1.2}$  として

20 計算値 (%) : C, 61.60; H, 5.01; N, 7.18; F, 4.87.

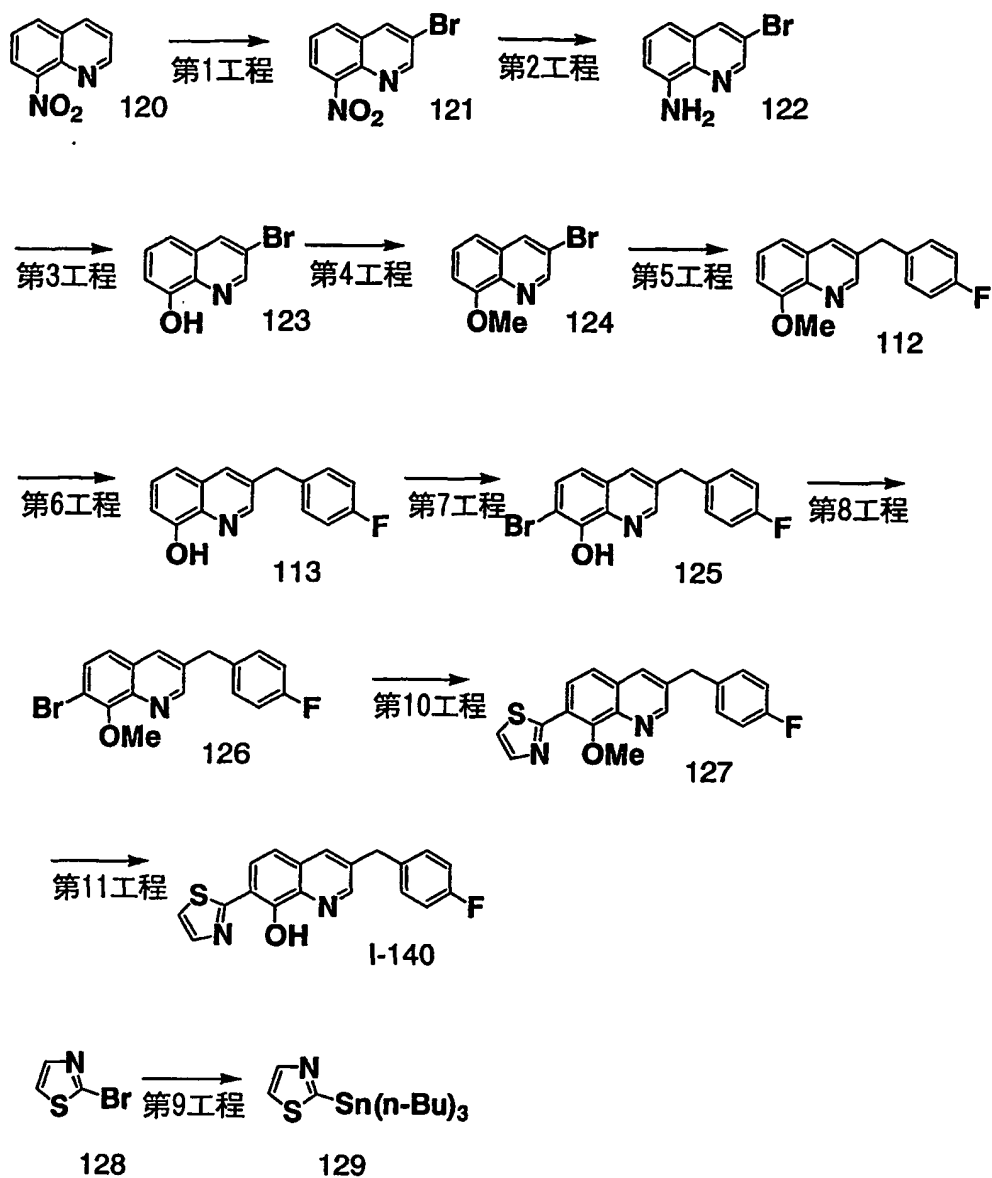
分析値 (%) : C, 61.59; H, 4.25; N, 7.07; F, 4.66.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.37 (3H, t, J=6.9 Hz), 4.23 (2H, s), 4.41 (2H, q, J=6.9 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.49 (1H, brs), 8.04-8.12 (2H, m), 8.68-8.72 (1H, m), 8.88-8.90 (1H, m), 11.3-11.5 (1H, brs).

25

## 実施例 41

化合物 I-140



## 第 1 工程

8-ニトロキノリン（化合物 120）（14.72g, 84.52mmol）の酢酸（120ml）溶液を約 110℃に加温し、N-プロモコハク酸イミド（16.55g, 92.98mmol）を 30 分かけて  
 5 少しずつ加え、そのまま 2.5 時間攪拌した。この反応液を水（700ml）に加える事によって析出した結晶を濾過し、水洗（350ml）した。結晶を塩化メチレン（300ml）で再溶解し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキ

サン-酢酸エチル-塩化メチレン (20:2:5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 121 (17.40g, 68.76mmol) を淡黄色結晶として収率 81.4% で得た。

#### 第 2 工程

- 5 第 1 工程で得た化合物 121 (22.00g, 86.94mmol) のエタノール (1100ml) 溶液に、室温下、水 (66ml)、濃塩酸 (66ml) および鉄粉末 (24.28g, 434.8mmol) を加えた。1 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、不溶物をセライト濾過により除去した。ろ液の溶媒を減圧下留去して得られた残渣に、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (700ml) および酢酸エチル (500ml) を加えて、30 分間はげしく攪拌した。不溶物
- 10 物をセライト濾過により除去し、分液して得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、活性炭にて脱色した。溶媒を減圧下濃縮する事によって、化合物 122 (18.11g, 81.19mmol) を淡黄色結晶として収率 93.4% で得た。

#### 第 3 工程

- 第 2 工程で得た化合物 122 (2.67g, 10.6mmol) に 54wt% 硫酸水 (16ml) を加えて
- 15 封管し、約 220°C で 16 時間加熱した後、放冷した。この反応液を氷水 (270ml) に加え、28wt% アンモニア水 (20ml) で中和 (pH=7.9) した。水 (110ml) を加え、室温で 30 分間晶析し、濾過、水洗 (30ml) した後、70°C、減圧下 1 時間乾燥することにより、化合物 123 を粗結晶 (2.51g) として得た。

#### 第 4 工程

- 20 第 3 工程で得た化合物 123 の粗結晶 (2.51g) の DMF (15ml) 溶液に炭酸カリウム (1.61g, 11.6mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。ついで、よう化メチル (2.4ml, 15.8mmol) を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水 (60ml)、5N 塩酸 (5ml) を加え、塩化メチレン (200ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下留去する事によって得られた黒色油状物をシリカ
- 25 ゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 124 (1.43g, 5.99mmol) を白色結晶として化合物 122 から収率 56.8% で得た。



## 第 5 工程

亜鉛粉末(420mg, 6.4mmol)に THF(6ml)、1,2-ジブロモエタン(0.026ml, 0.30mmol)、臭化ベンジル(0.76ml, 6.1mmol)およびクロロトリメチルシラン(0.026ml, 0.20mmol)を加え、30 分間加熱還流した。この溶液を、第 4 工程で得た  
5 化合物 124(580mg, 2.44mmol)の THF (19ml) 溶液に加え、さらに、トリフェニル  
ホスフィン(64mg, 0.24mmol)および酢酸パラジウム(27mg, 0.12mmol)を加えて、  
約 60℃で 15 分間攪拌した。室温まで冷却し、1%炭酸水素ナトリウム水溶液  
(80ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸  
マグネシウムで乾燥、減圧下留去する事によって得られた得られた残渣をシリカ  
10 ゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:2 v/v) で溶  
出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 112(529mg,  
1.98mmol) を黄色油状物として収率 81%で得た。

## 第 6 工程

第 5 工程で得た化合物 112(3.995g, 14.95mmol)にピリジン塩酸塩(17.28g,  
15 149.5mmol)を加え、徐々に約 180℃まで昇温し、そのまま 30 分間攪拌した。室温  
まで徐々に冷却し、そのまま 14 時間静置した。水 (120ml)を加え、塩化メチレン  
(120ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、  
減圧下留去する事によって、化合物 113(3.778g, 14.92mmol) を黄色油状物とし  
て収率 99.8%で得た。

## 20 第 7 工程

第 6 工程で得た化合物 113(22.96g, 90.65mmol)の塩化メチレン(500ml) 溶液に、  
室温下ジイソプロピルアミン(12.7ml, 90.62mmol) を滴下後、N-プロモコハク酸  
イミド(16.13g, 90.62mmol)の塩化メチレン(1000ml)溶液を滴下し、室温で 1 時間  
攪拌した。この反応液を 2N 塩酸(1000ml)に加える事によって析出した結晶を濾過  
25 した。結晶を酢酸エチル(1500ml)で再溶解し、水洗(500ml×2)後、硫酸マグネシ  
ウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって得られた粗生成物を、ジイソ  
プロピルエーテル(180ml)で再結晶する事によって、化合物 125(12.80g,

38.53mmol) を淡黄色結晶として収率 42.5% で得た。

#### 第 8 工程

第 7 工程で得た化合物 125 の粗結晶 (579mg, 約 1.8mmol) の DMF (3.5ml) 溶液に炭酸カリウム (276mg, 2.0mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。ついで、よう  
5 化メチル (0.82ml, 5.4mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。さらに、よう  
化メチル (0.41ml, 2.7mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (15ml)、  
2N 塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチル (40+20ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗  
浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下留去する事によって得られた油状物をシリ  
リカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (5:2 v/v)  
10 で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 126 (108mg,  
0.31mmol) を白色結晶として収率約 17% で得た。

#### 第 9 工程

エーテル 24ml に 1.59M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (13.0ml, 20.7mmol) を滴下し、  
-78°C に冷却後、2-ブロモチアゾール (化合物 128) (1.70ml, 18.9mmol)  
15 のエーテル (6ml) 溶液を滴下した。-78°C にて 20 分間攪拌後、塩化トリ n-ブチ  
ルすず (5.20ml, 19.2mmol) のエーテル (6ml) 溶液を滴下した。1 時間攪拌後、0°C ま  
で昇温し、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (24ml) を加えた。分液後、水層からエ  
ーテル (24ml) で逆抽出し、エーテル層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒  
を加温減圧下 (50°C, 4mmHg) 留去する事により、黄色油状物 (7.15g) を得た。この  
20 粗黄色油状物 (1.65g) を減圧蒸留 (170°C, 0.4mmHg) する事により、化合物 129 を無  
色油状物 (1.28g) として得た。

#### 第 10 工程

第 8 工程で得た化合物 126 (100mg, 0.29mmol) および 第 9 工程で得た化合物  
129 (162mg, 0.43mmol) の THF (5ml) 溶液に、室温下テトラキス (トリフェニルホス  
25 フィン) パラジウム (0) (17mg, 0.015mmol) を加えて封管し、約 110°C で 39 時  
間加熱した。反応液を冷却し、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチ  
ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下留

去する事によって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 127(84mg, 0.24mmol) を淡黄色油状物として収率 83% で得た。

5 第 11 工程

第 10 工程で得た化合物 127(84mg, 0.24mmol) にピリジン塩酸塩 (1.14g, 9.87mmol) を加え、徐々に約 180℃ まで昇温し、そのまま 10 分間攪拌した。室温まで徐々に冷却し、水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下留去する事によって、黄色結晶 (73mg) を得た。この粗黄色結晶 (63mg) を酢酸エチルから再結晶精製する事により、化合物 I-140 を淡黄色結晶 (39mg) として得た。

融点 : 247 - 248 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{19}H_{13}FN_2OS$  として

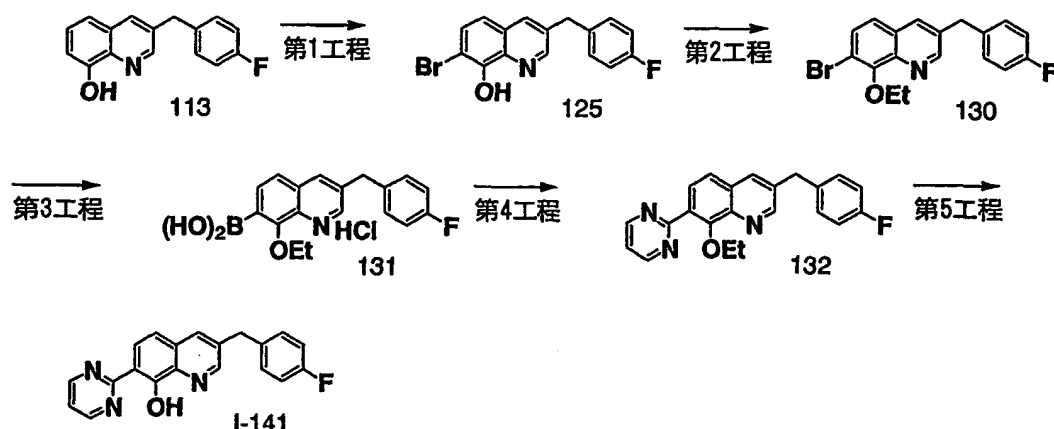
計算値 (%) : C, 67.84; H, 3.90; F, 5.65; N, 8.33; S, 9.53.

15 分析値 (%) : C, 67.77; H, 3.88; F, 5.78; N, 8.15; S, 9.45.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.21 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.99 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.85 (1H, d, J=1.8 Hz).

20 実施例 42

化合物 I-141



### 第 1 工程

実施例 40 の第 5 工程で得られた化合物 113 を用い、実施例 41 の第 7 工程に準じて行った。

### 5 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 125(4.81g, 14.5mmol)の DMF (30ml) 溶液に炭酸カリウム(2.20g, 15.9mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。ついで、臭化エチル(2.2ml, 29.5mmol)を加え、徐々に約 60℃まで昇温し、そのまま 20 分間攪拌した。室温まで徐々に冷却し、反応液に水(150ml)を加え、酢酸エチル(200ml)で抽出した。水(150ml×4)で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下留去する事によって得られた紫色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル-塩化メチレン (5:1:3 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、黄色油状物(5.06g)を得た。これを再度、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(3:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 130(4.97g, 13.8mmol) を白色結晶として収率 95.3%で得た。

### 第 3 工程

エーテル 160ml に 1.8M フェニルリチウムのエーテル-シクロヘキサン(7:3 v/v)溶液(12.4 ml, 22.3mmol)を滴下し、-78℃に冷却後、化合物 130(4.00g, 11.1mmol)のエーテル (60ml) 溶液を 3 時間かけて滴下した。-78℃にて 30 分間攪拌後、ほう酸トリイソプロピル (6.4ml, 27.7mmol) を滴下し、徐々に 0℃まで昇温した。

この反応液を 2N 塩酸(100ml)に加え、室温で 1 時間晶析した。濾過後、酢酸エチル(30ml)および水(15ml)で洗浄し、室温減圧下で乾燥することにより、化合物 131(1.97g, 5.45mmol) を黄色結晶として収率 49.1%で得た。

#### 第 4 工程

- 5 第 3 工程で得た化合物 131(200mg, 0.55mmol)および 2-プロモピリミジン(147mg, 0.92mmol)のジメトキシエタン-エタノール(3:2 v/v)溶液(15ml)に、室温下、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.34 ml, 0.68mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (71mg, 0.06mmol) を加え、18 時間加熱還流した。室温まで冷却し、2-プロモピリミジン(147mg, 0.92mmol)を追加して、さらに 10 時
- 10 間加熱還流した。。反応液を冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下留去する事によって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:3 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 132(106mg, 0.29mmol) を無色油状物として収率 53%で得た。

#### 15 第 5 工程

- 第 4 工程で得た化合物 132(106mg, 0.29mmol)にピリジン塩酸塩(680mg, 5.9mmol)を加え、徐々に約 180℃まで昇温し、そのまま 5 分間攪拌した。室温まで徐々に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下留去する事によって、化合物 I-
- 20 002(90mg, 0.27mmol)を黄色結晶として収率 92%で得た。これを酢酸エチルから再結晶精製する事により、化合物 I-141 を黄色結晶(49mg)として得た。

融点 : 192 - 193 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{20}H_{14}FN_3O$  として

計算値 (%) : C, 72.50; H, 4.26; F, 5.73; N, 12.68.

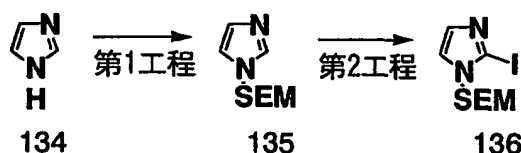
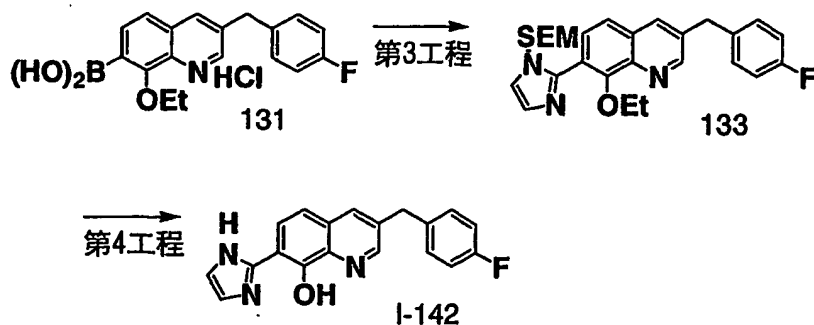
- 25 分析値 (%) : C, 72.08; H, 4.21; F, 5.40; N, 12.40.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.19 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.56(1H, t, J=5.1 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.50 (1H,

d, J=9.0 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.05 (2H, d, J=5.1 Hz), 14.41 (1H, s).

### 実施例 43

#### 化合物 I-142



#### 第 1 工程

イミダゾール (化合物 134) (6.80g, 99.9mmol) の THF(100ml) 溶液に室温下、  
N,N-ジイソプロピルエチルアミン (15.5g, 120mmol) を加え、さらに塩化 2-(トリ  
メチルシリル)-エトキシメチル (18.3g, 110mmol) を滴下し、1.5 時間攪拌後、18  
10 時間静置した。水(200ml)を加え、エーテル(100ml×3)で抽出した。有機層を飽和  
食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下留去する事によって得られた  
粗生成物を、減圧蒸留(124-126℃, 5mmHg)する事により、化合物 135(12.4g,  
62.5mmol)を無色油状物として収率 62.6%で得た。

#### 第 2 工程

15 第 1 工程で得た化合物 135(2.00g, 10.1mmol)の THF (50ml) 溶液を 0℃に冷却  
後、1.59M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液(7.0ml, 11.1mmol)を滴下し、室温  
で 1.5 時間攪拌した。再び 0℃に冷却後、よう素(3.07g, 12.1mmol)の THF(25ml) 溶  
液を滴下し、そのまま 30 分間攪拌した。この反応液を氷冷した 0.1N チオ硫酸ナ  
トリウム水溶液(150ml)に加え、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。有機層を N チ

オ硫酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下留去する事によって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(3:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 136 (1.21g, 3.73mmol) を薄茶色油状物として  
5 収率 37.0%で得た。

### 第 3 工程

実施例 42 の第 3 工程で得た化合物 131 (250mg, 0.69mmol) および第 2 工程で得た化合物 136 (247mg, 0.76mmol) のジメトキシエタン-エタノール(3:2 v/v) 溶液 (20ml) に、室温下、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.04 ml, 2.08mmol) およびテトラ  
10 キス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (80mg, 0.07mmol) を加え、12 時間加熱還流した。室温まで冷却し、12 時間静置した。化合物 136 (247mg, 0.76mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.04 ml, 2.08mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (80mg, 0.07mmol) を追加して、さらに 12 時間加熱還流した。室温まで冷却し、12 時間静置した。反応液に水を加え、  
15 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下留去する事によって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 133 (104mg, 0.22mmol) を無色油状物として収率 31%で得た。

### 20 第 4 工程

第 3 工程で得た化合物 133 (103mg, 0.21mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液を -20°C に冷却後、1.0M 三臭化ほう素の塩化メチレン溶液 (0.64ml, 0.64mmol) を滴下し、0°C まで昇温し、そのまま 15 分間攪拌した。さらに 1.0M 三臭化ほう素の塩化メチレン溶液 (0.64ml, 0.64mmol) を追加し、室温まで昇温し、そのまま 30 分間攪拌し  
25 た。この反応液を氷冷した 0.2N 塩酸 (20ml) に加え、炭酸水素ナトリウムで中和 (pH=7) した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下留去する事によって得られた粗生成物を酢酸エ

チルから再結晶精製する事により、化合物 I-142(34mg, 0.076mmol)を橙色結晶として収率 35%で得た。

融点 : 213 - 215 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{19}H_{14}FN_3O$  として

5 計算値 (%) : C, 71.46; H, 4.42; F, 5.95; N, 13.16.

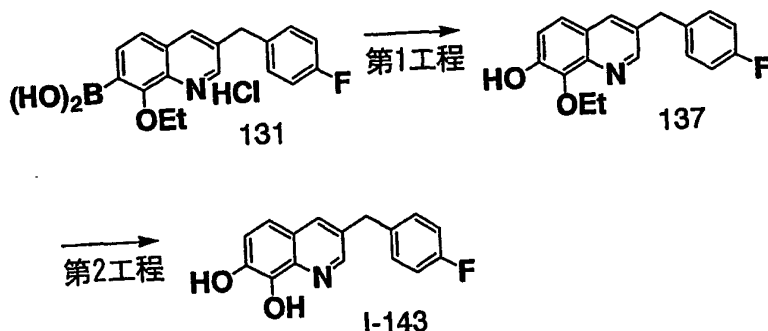
分析値 (%) : C, 69.85; H, 4.27; F, 5.49; N, 12.63.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.16 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.25 (2H, s), 7.35 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

10

#### 実施例 44

化合物 I-143



#### 第 1 工程

15 実施例 42 の第 3 工程で得た化合物 131(150mg, 0.41mmol)のエタノール(4ml)溶液に、室温下、30%過酸化水素水 (0.24 ml, 2.1mmol) を加え、そのまま 30 分間攪拌した後、12 時間静置した。反応液に N チオ硫酸ナトリウム水溶液(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下留去する事によって得られた粗

20 生成物をジイソプロピルエーテルから再結晶精製する事により、化合物 137(75mg, 0.25mmol)を白色結晶として収率 61%で得た。

#### 第 2 工程



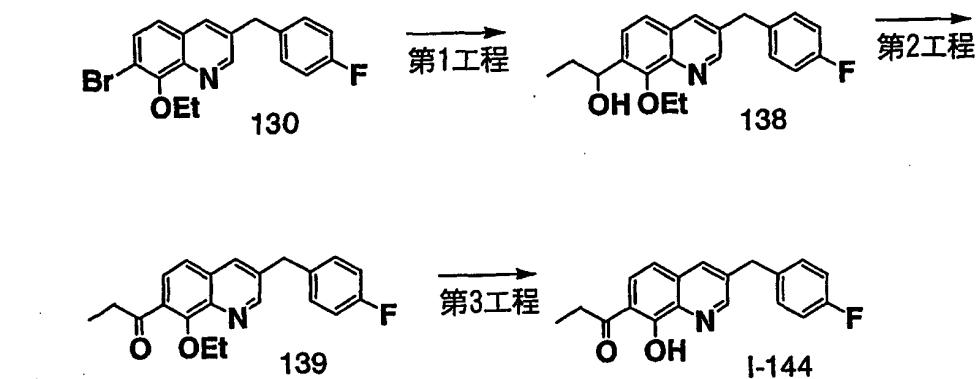
第1工程で得た化合物 137(63mg, 0.21mmol)の塩化メチレン(6ml)溶液を 0℃に冷却後、塩化アルミニウム(283mg, 2.1mmol)および 1.0M エタンチオール<sub>5</sub>の塩化メチレン溶液(0.32ml, 0.32mmol)を滴下し、室温まで昇温し、そのまま 1 時間攪拌した。反応液に氷冷した 0.2N 塩酸(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下留去する事により、化合物 I-143(36mg, 0.13mmol)を白色結晶として収率 63%で得た。これを酢酸エチルから再結晶精製する事により、化合物 I-143 を白色結晶(7mg)として得た。

融点 : 184 - 185 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.12 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J= J=8.7 Hz), 7.88 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=1.8 Hz).

#### 実施例 45

##### 化合物 I-144



#### 第1工程

エーテル 20ml に 1.8M フェニルリチウムのエーテル-シクロヘキサン(7:3 v/v)溶液 (0.93 ml, 1.7mmol) を滴下し、-78℃に冷却後、実施例 42 の第 2 工程で得た化合物 130 (300mg, 0.83mmol)のエーテル (10ml) 溶液を 30 分間かけて滴下した。-78℃にて 1 時間攪拌後、アセトアルデヒド (0.3ml, 4.2mmol) を加え、徐々に室温まで昇温した。この反応液を氷冷した 1%塩化アンモニウム水溶液

- (100ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下留去する事によって得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 138(114mg, 0.33mmol)
- 5 を淡黄色油状物として収率 40%で得た。

## 第 2 工程

- 塩化メチレン 4ml にオキサクロリド (0.10ml, 1.1mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却後、ジメチルスルホキシド(0.16ml, 2.3mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液を 5 分間かけて滴下し、15 分間攪拌した。ついで $-78^{\circ}\text{C}$ にて、第 1 工程で得た化合物 138
- 10 (114mg, 0.33mmol)の塩化メチレン (4ml) 溶液を 10 分間かけて滴下し、30 分間攪拌した。さらに $-78^{\circ}\text{C}$ にて、トリエチルアミン (0.63ml, 4.5mmol)を 2 分間かけて滴下し、15 分間攪拌した。徐々に  $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下留去する事によって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに
- 15 付した。ヘキサン-酢酸エチル (4:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 139(65mg, 0.19mmol)を無色油状物として収率 57%で得た。

## 第 3 工程

- 第 2 工程で得た化合物 139(65mg, 0.19mmol)にピリジン塩酸塩(550mg, 4.8mmol)
- 20 を加え、徐々に約  $180^{\circ}\text{C}$ まで昇温し、そのまま 10 分間攪拌した。室温まで徐々に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下留去する事によって、化合物 I-144 (54mg, 0.18mmol)を黄褐色結晶として収率 91%で得た。これを酢酸エチルから再結晶精製する事により、化合物 I-144 を黄褐色結晶(17mg)として得た。

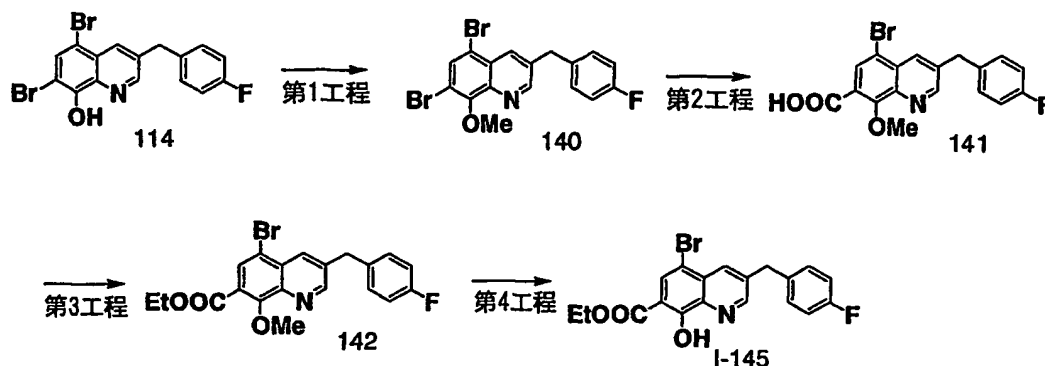
- 25 融点 :  $87 - 88^{\circ}\text{C}$       再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, d,  $J=7.5$  Hz), 3.15 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 4.16 (2H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.77 (1H,

d,  $J=2.1$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 13.65 (1H, s).

#### 実施例 46

##### 化合物 I-145



##### 第 1 工程

実施例 40 の合成法に準じて合成した化合物 114(4.1 g, 10.0 mmol) の DMF (30ml) 溶液に炭酸カリウム (1.66 g, 12.0mmol) 及び、ヨウ化メチル (2.2g, 15.0mmol) を加え、50℃で 45 分間攪拌した。反応液に水を加える事によって析出した結晶を濾過し、水洗した。結晶を酢酸エチルで再溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥、活性炭にて脱色した。溶媒を減圧下留去し、化合物 140 の粗生成物 (2.1 g, 4.94mmol) を薄紫色結晶として 49.4%の収率で得た。

10

##### 第 2 工程

エーテル 80ml に 1.8M フェニルリチウムのエーテル-シクロヘキサン(7:3 v/v) 溶液(4.7ml, 8.4mmol)を滴下し、-78℃に冷却後、第 1 工程で得た化合物 140 (1.8g, 4.2mmol)のエーテル (100ml) 溶液を 30 分間かけて滴下した。-78℃にて 30 分間攪拌後、CO<sub>2</sub>ガスを 60 分間通じた。0℃まで昇温し、塩酸水溶液にて中和した後、水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした。エーテルにて水層を洗浄後、塩酸水溶液にて中和した。析出した淡黄色結晶を水洗後、減圧下乾燥した。結晶を

15

20

イソプロピルエーテルにて洗浄する事により化合物 141(760mg, 1.95mmol)を白色結晶として 46.4%の収率で得た。

##### 第 3 工程

実施例 40 の第 9 工程の合成法に準じて化合物 142(720mg, 1.72mmol)の淡黄色結晶を 90.6%の収率で得た。

#### 第 4 工程

化合物 142(100mg, 0.24mmol)のアセトニトリル(5ml)溶液に室温でヨウ化ナトリウム(217mg, 2.0mmol)及びトリメチルシリルクロリド(300mg, 2.0mmol)を加え、5 分間攪拌した。その後 90 分間加熱還流した。室温まで冷却後、氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を亜硫酸ナトリウム水溶液、次いで食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去する事によって得られた薄紫色の結晶をエタノールによって再結晶して、表題化合物 I-145(70mg, 0.173mmol)を淡黄色結晶として収率 72.2%で得た。

融点 : 108-110 °C      再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{19}H_{15}BrFNO_3$  として

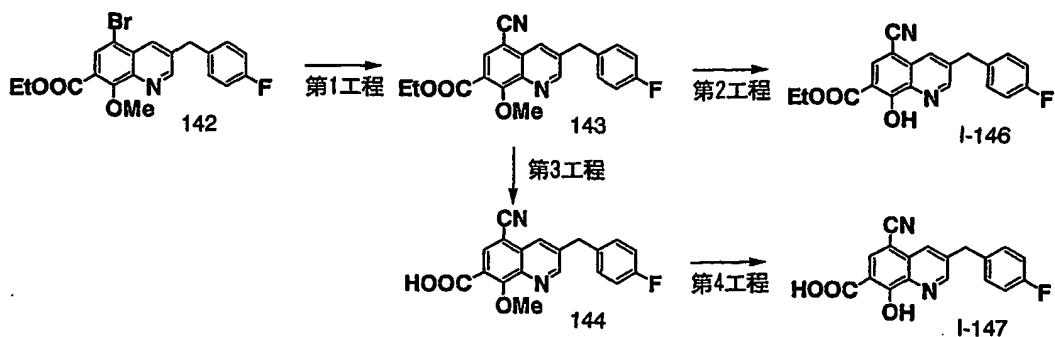
計算値 (%) : C, 56.45; H, 3.74; Br, 19.77; F, 4.70; N, 3.47.

分析値 (%) : C, 56.31; H, 3.61; Br, 19.36; F, 4.50; N, 3.44.

15 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.48 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.22 (2H, s), 4.50 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.22 (1H, brs), 8.86 (1H, brs), 11.96(1H, brs).

#### 実施例 47

20 化合物 I-146、I-147



#### 第 1 工程

実施例 46 の合成法に準じて合成した化合物 142(500mg, 1.2 mm) のジオキサン  
(6ml) 溶液にシアン化銅 (430mg, 4.8mmol)、及び、1,1'-ビスジフェニルホスフ  
イノフェロセン (107mg, 0.19mmol)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウ  
ム(0)(44.4mg, 0.048mmol)、テトラエチルアンモニウムシアナイド(187mg,  
5 1.2mmol)を加え、2 時間加熱還流した。さらに 1,1'-ビスジフェニルホスフィノフ  
ェロセン (107mg, 0.19mmol)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム  
(0)(44.4mg, 0.048mmol)を追加して 45 分間加熱還流した。室温まで放冷し、酢酸  
エチル(50ml)を加えた。不溶物をセライト濾過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液、次いで食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒  
10 を減圧留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-  
酢酸(3:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、  
化合物 143 (410mg, 1.1mmol) を淡黄色結晶として収率 90.3%で得た。

#### 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 143(124mg, 0.33mmol) のアセトニトリル (10ml) 溶液  
15 を実施例 46 の第 4 工程に準じて反応し、表題化合物 I-146(45mg, 0.13mmol)の淡  
黄色結晶を 39.4%の収率で得た。

融点 : 145 - 147 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{20}H_{15}FN_2O_3(H_2O)_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 68.57; H, 4.32; F, 5.42; N, 8.00.

20 分析値 (%) : C, 67.83; H, 4.18; F, 5.27; N, 7.85.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.50 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.23 (2H, s), 4.53 (2H, q,  $J=7.2$ Hz),  
7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H,  
brs), 12.50(1H, m).

#### 第 3 工程

25 第 1 工程で得た化合物 143(125mg, 0.33mmol) のエタノール (10ml) 懸濁溶液  
に氷冷下 1.0M ナトリウムエトキシド(400ul, 0.4mmol)を 加え攪拌した。反応液を  
50°Cまで昇温し、30 分間加熱反応した。溶媒を減圧留去する事によって得られた

残渣に酢酸エチルと塩酸水溶液を加え分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する事によって化合物 144(75mg, 0.22mmol)の粗結晶を 67.6%の収率で得た。

#### 第 4 工程

- 5 第 3 工程で得た化合物 144(65mg, 0.19mmol) のアセトニトリル (8ml) 溶液を実施例 46 の第 4 工程に準じて反応し、表題化合物 I-147(38mg, 0.12mmol)の淡黄色結晶を 62.0%の収率で得た。

融点 : 231 - 234 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{18}H_{11}FN_2O_3(H_2O)_{0.6}$  として

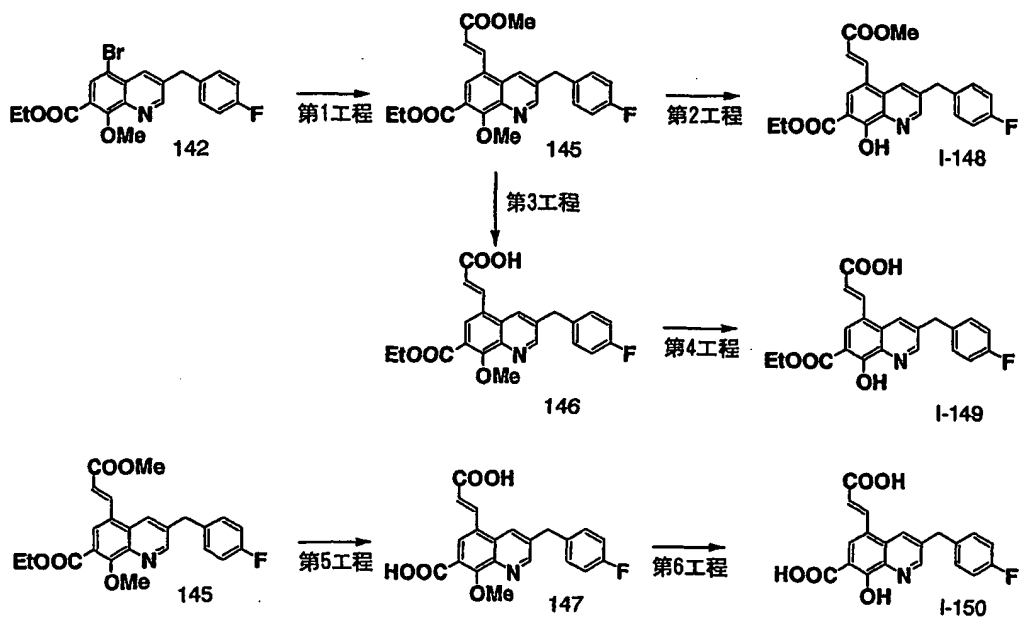
- 10 計算値 (%) : C, 65.26; H, 3.65; F, 5.73; N, 8.46.

分析値 (%) : C, 65.37; H, 3.36; F, 5.65; N, 8.38.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.22 (2H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.98-8.02 (1H, bm), 8.19 (1H, s), 8.68-8.72(1H, m).

#### 15 実施例 48

化合物 I-148、I-149、I-150



#### 第 1 工程

実施例 46 の合成法に準じて合成した化合物 142(837.0mg, 2.0 mmol)、酢酸  
パラジウム(22.5mg, 0.1mmol)、トリトリルホスフィン(61.0mg, 0.2mmol)、トリ  
エチルアミン(808.0mg, 8.0mmol)及びアクリル酸メチル(448.0mg, 5.2mmol)を封  
管し、110℃で 16 時間加熱反応した。室温まで冷却し、酢酸エチル(30ml)を加え、  
5 30 分間攪拌した。不溶物をセライトで濾過し、濾液を食塩水で洗浄した。有機層  
を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する事によって得られた残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸(3:1 v/v)で溶出して  
得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 145(582mg,  
1.38mmol)を淡黄色結晶として収率 68.8%で得た。

## 10 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 145(100mg, 0.24mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に氷冷下、  
1.0M 三臭化ほう素の塩化メチレン溶液(0.28ml, 0.28mmol)を滴下し、0℃まで昇温  
し、そのまま 15 分間攪拌した。さらに 1.0M 三臭化ほう素の塩化メチレン溶液  
(0.10ml, 0.10mmol)を追加し、室温まで昇温し、そのまま 30 分間攪拌した。この  
15 反応液を氷冷した 0.2N 塩酸(20ml)に加え、炭酸水素ナトリウムで中和(pH=7)した  
後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥、減圧下留去する事によって得られた粗生成物をイソプロピルエー  
テルから再結晶精製する事により、表題化合物 I-148(30mg, 0.073mmol)を淡黄色  
結晶として収率 30.6%で得た。

20 融点 : 102 - 105 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{23}H_{20}FNO_5(H_2O)_{0.6}$  として

計算値 (%) : C, 65.74; H, 5.09; F, 4.52; N, 3.33.

分析値 (%) : C, 65.46; H, 4.73; F, 4.32; N, 3.33.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.50 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.52 (2H,  
25 q, J=7.5Hz), 6.51(1H, d, J=15.6Hz), 6.98-7.16 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m),  
8.20-8.30 (3H, m), 8.89 (1H, brs), 12.26(1H, m).

## 第 3 工程

第 1 工程で得た化合物 145(111mg, 0.26mmol)のジオキサン(5ml)溶液に 1N 塩酸水溶液を加え、2 時間加熱還流した。反応溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する事によって得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メ  
5 タノール-酢酸エチル(1:10 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 146(40mg, 0.1mmol) を淡黄色結晶として収率 38.5% で得た。

#### 第 4 工程

第 3 工程で得た化合物 146(35mg, 0.085mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液を実施例  
10 48 の第 2 工程に準じて反応し、得られた粗生成物をメタノール-塩化メチレンから再結晶精製する事により、表題化合物 I-149(15mg, 0.038mmol)を淡黄色結晶として収率 44.6% で得た。

融点 : 248 - 250 °C      再結晶溶媒 : メタノール-塩化メチレン

元素分析 :  $C_{22}H_{18}FN_2O_5(H_2O)_{0.5}$  として

15 計算値 (%) : C, 65.34; H, 4.74; F, 4.70; N, 3.46.

分析値 (%) : C, 65.38; H, 4.48; F, 4.69; N, 3.53.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.27 (2H, s), 4.41 (2H, q, J=7.2Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 7.08-7.20 (2H, m), 7.34-7.48 (2H, m), 8.18-8.28 (2H, m), 8.58-8.64 (1H, m), 8.90(1H, brs), 12.51(1H, m).

#### 20 第 5 工程

第 1 工程で得た化合物 145(108mg, 0.26mmol)のエタノール(5ml)溶液に氷冷下 1N 水酸化ナトリウム溶液(1.12ml, 1.12mmol)を加え、15 時間放置した。反応液を減圧濃縮し、水(30ml)及びエーテル(30ml)を加え、攪拌後分液した。水層を 2N 塩酸水溶液(3ml, 3mmol)で酸性にした後酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄後、  
25 硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する事によって化合物 147(94.5mg, 0.25mmol)の淡黄色結晶を 99.1%の収率で得た。

#### 第 6 工程



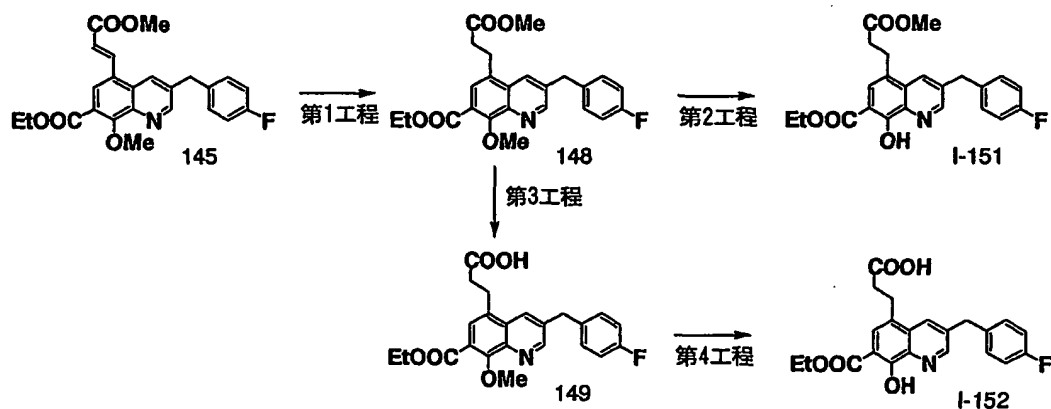
第 5 工程で得た化合物 147(94.5mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液を実施例 48 の第 2 工程に準じて反応し、得られた粗生成物をメタノール-塩化メチレンから再結晶精製する事により、表題化合物 I-150 (15mg, 0.04mmol)を淡黄色結晶として収率 16.3%で得た。

5 融点 : 226 - 228 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.33 (2H, s), 6.45(1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 7.04-7.22 (2H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 8.10-8.44 (2H, m), 8.50-9.10 (2H, m), 12.40(1H, brs).

#### 実施例 49

10 化合物 I-151、I-152



#### 第 1 工程

実施例 48 の第 1 工程に準じて合成した化合物 145(100mg, 0.24mmol)の酢酸エチル(3.0ml)溶液に氷冷下 5%パラジウム炭素(10mg, 10%w)を加え、水素を添加した。

15 室温で 5 時間攪拌後、5%パラジウム炭素(10mg, 10%w)を追加し、さらに 5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧留去する事によって得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(2:1 v/v)で溶出し得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 148(62mg, 0.15mmol)を淡黄色結晶として収率 62.5%で得た。

20 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 148(85mg, 0.2mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液を実施例

48 の第 2 工程に準じて反応し、得られた粗生成物をイソプロピルエーテルから再結晶精製する事により、表題化合物 I-151(42mg, 0.10mmol)を淡黄色結晶として収率 51.0%で得た。

融点 : 72 - 75 °C      再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

5 元素分析 :  $C_{23}H_{22}FN_2O_5(H_2O)_{0.7}$  として

計算値 (%) : C, 65.15; H, 5.56; F, 4.48; N, 3.30.

分析値 (%) : C, 65.11; H, 5.06; F, 4.23; N, 3.31.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.47 (3H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.66(2H, t,  $J=7.8Hz$ ), 3.24(2H, t,  $J=7.8Hz$ ), 3.68 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.49 (2H, q,  $J=7.2Hz$ ), 6.98-7.10 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.93 (1H, brs), 11.86(1H, brs).

### 第 3 工程

第 1 工程で得た化合物 148(68mg, 0.16mmol)のジオキサン(5.0ml)溶液を実施例 48 の第 3 工程に準じて反応し、得られた粗生成物をイソプロピルエーテルから再結晶精製する事により、化合物 149(35mg, 0.085mmol)を淡黄色結晶として収率 53.2%で得た。

### 第 4 工程

第 3 工程で得た化合物 149(35mg, 0.085 mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液を実施例 48 の第 2 工程に準じて反応し、得られた粗生成物をエタノール-イソプロピルエーテルから再結晶精製する事により、表題化合物 I-152(24mg, 0.06mmol)を淡黄色結晶として収率 71.1%で得た。

融点 : 214 - 216 °C      再結晶溶媒 : エタノール-イソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{22}H_{20}FNO_5(H_2O)_{0.2}$  として

計算値 (%) : C, 65.89; H, 5.13; F, 4.74; N, 3.49.

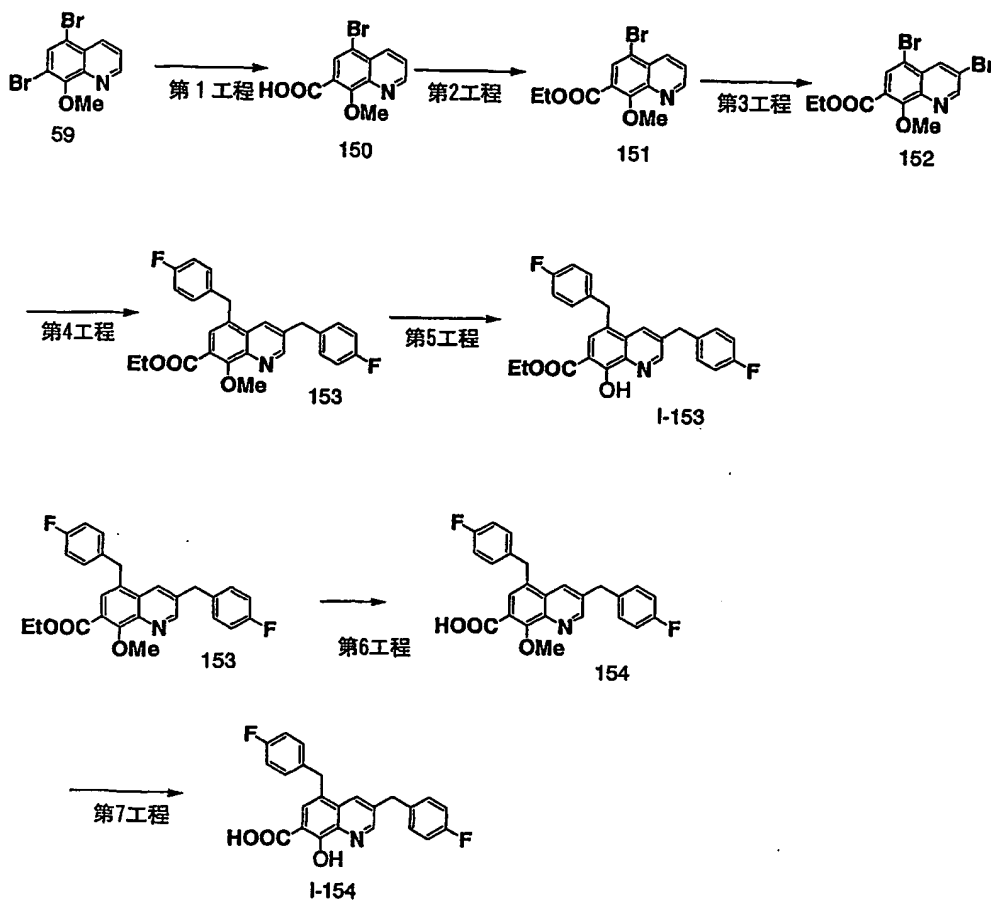
25 分析値 (%) : C, 65.72; H, 4.90; F, 4.63; N, 3.46.

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 1.37 (3H, t,  $J=6.9Hz$ ), 2.58(2H, t,  $J=7.5Hz$ ), 3.17(2H, t,  $J=7.5Hz$ ), 4.24 (2H, s), 4.39 (2H, q,  $J=7.2Hz$ ), 7.10-7.20 (2H, m), 7.36-7.44

(2H, m), 7.68 (1H, s), 8.35-8.41 (1H, m), 8.82-8.88 (1H, s), 11.14 (1H, s), 12.21 (1H, s).

# 実施例 50

## 5 化合物 I-153、I-154



### 第 1 工程

実施例 24 の第 1 工程に準じて合成した化合物 59 を実施例 18 の第 5 工程に準じて反応させ、化合物 150(2.5g, 8.9mmol)の白色結晶を収率 44.5%で得た。

### 10 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 150(2.5g, 8.9mmol)を実施例 40 の第 9 工程に準じて反応させ、化合物 151(667mg, 2.1mmol)の淡黄色結晶を収率 24.1%で得た。

### 第 3 工程

第 2 工程で得た化合物 151 を実施例 18 の第 2 工程に準じて反応させ、化合物 152(345mg, 0.89mmol)の淡黄色結晶を収率 42.2%で得た。

#### 第 4 工程

亜鉛粉末(210mg, 3.2mmol)に THF(3.0ml)、1,2-ジブロモエタン(0.012ml, 0.15mmol)、臭化ベンジル(210mg, 3.23mmol)およびクロロトリメチルシラン(0.0125ml, 0.10mmol)を加え、30 分間加熱還流した。この溶液を第 3 工程で得た化合物 152(345mg, 0.89mmol)の THF(10.0ml)溶液に加え、さらに、トリフェニルホスフィン(26.0mg, 0.1mmol)および酢酸パラジウム(11.0mg, 0.05mmol)を加えて、約 60℃で 10 分間攪拌した。室温まで冷却し、1%炭酸水素ナトリウム水溶液(40ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する事によって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物 153(179mg, 0.4mmol)を黄色油状物として収率 45.0%で得た。

#### 15 第 5 工程

第 4 工程で得た化合物 153 を実施例 19 の第 2 工程に準じて反応させ、表題化合物 I-153(40.0mg, 0.092mmol)を淡黄色結晶として収率 23.1%で得た。

融点 : 137 - 139 °C      再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{26}H_{21}F_2NO_3(EtOAc)_{0.4}$ として

20 計算値 (%) : C, 70.73; H, 5.20; F, 8.11; N, 2.99.

分析値 (%) : C, 70.71; H, 4.75; F, 7.87; N, 3.10.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.06 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.2Hz), 6.80-7.08 (8H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 8.81-8.84 (1H, m), 11.90 (1H, s).

#### 25 第 6 工程

第 4 工程によって得た化合物 153(400.0mg, 0.92mmol)のエタノール(15.0ml)溶液に 4N 水酸化リチウム(1ml, 4mmol)を加え、40 分間加熱還流した。溶媒を減圧

留去する事によって得られた粗結晶に、水(10.0ml)及び 2N 塩酸水溶液(3ml, 6mmol)を加え攪拌した。懸濁した白色結晶を濾取する事によって化合物 154(380mg, 0.91mmol)を白色結晶として収率 98.5%で得た。

#### 第 7 工程

- 5 第 6 工程によって得た化合物 154(139mg, 0.33mmol)を実施例 18 の第 6 工程に準じて反応し、得られた白色結晶を酢酸エチルによって再結晶することによって表題化合物 I-154(85.0mg, 0.21mmol)を 63.5%の収率で得た。

融点 : 207- 209 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{24}H_{17}F_2NO_3(H_2O)_{0.2}(EtOAc)_{0.15}$  として

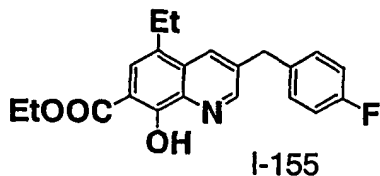
- 10 計算値 (%) : C, 69.98; H, 4.44; F, 9.00; N, 3.32.

分析値 (%) : C, 69.87; H, 4.08; F, 8.78; N, 3.43.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.16 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.00-7.22 (6H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.26-8.32 (1H, m), 8.80-8.84 (1H, m).

#### 15 実施例 51

化合物 I-155



実施例 23 の合成法に準じ、化合物 I-155 を合成した。

化合物 I-155

- 20 融点 : 78 - 80 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{21}H_{20}FNO_3$  として

計算値 (%) : C, 71.37; H, 5.70; F, 5.38; N, 3.96.

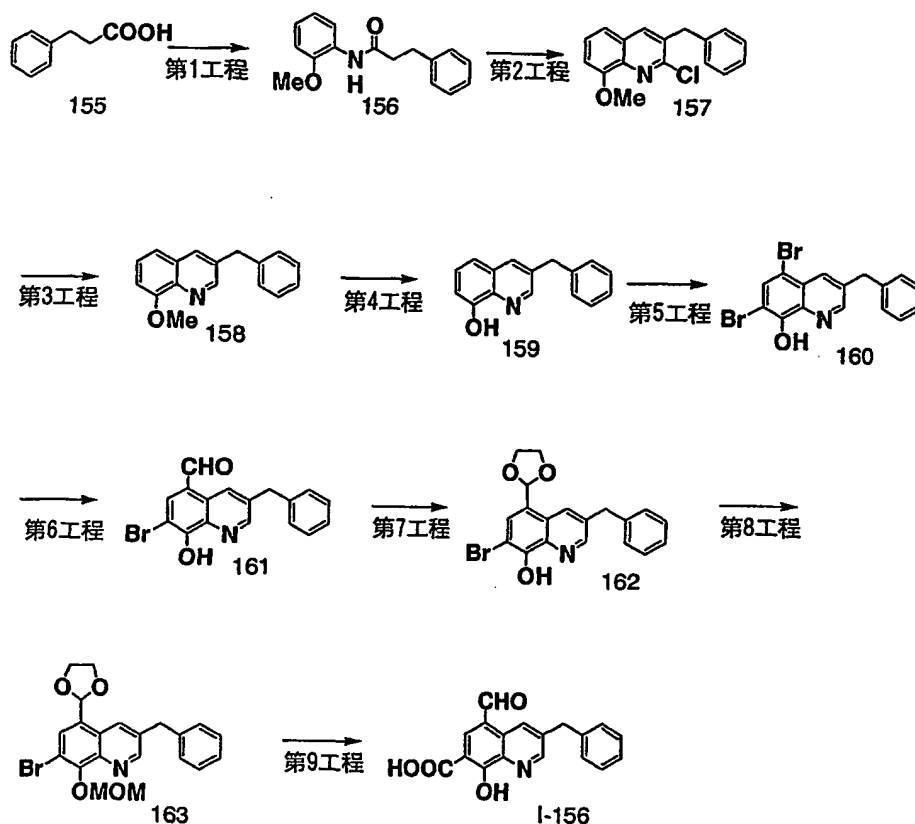
分析値 (%) : C, 71.03; H, 5.71; F, 5.63; N, 3.84.

- NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.47 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.91 (2H, q, J=6.9Hz), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.5Hz), 6.98-7.06 (2H, m),
- 25

7.14-7.20 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.98-8.02 (1H, m), 8.84-8.88 (1H, m), 11.80 (1H, s).

# 実施例 52

## 5 化合物 I-156



### 第 1 工程

フェニルプロピオン酸(7.4g, 60mmol)を実施例 40 の第 2 工程に準じて反応し、化合物 156(13.6g, 53.3mmol)を薄桃色結晶として収率 88.8%で得た。

### 10 第 2 工程

第 1 工程で得た化合物 156(13.0g, 51mmol)を 実施例 40 の第 3 工程に準じて反応し、化合物 157(9.0g, 37.8mmol)を淡黄色結晶として収率 74.1%で得た。

### 第 3 工程

第 2 工程で得た化合物 157(8.8g, 31mmol) を実施例 40 の第 4 工程に準じて反

応し、化合物 158(6.2g, 24.9mmol)を淡黄色結晶として収率 80.2%で得た。

#### 第 4 工程

第 3 工程で得た化合物 158(1.8g, 7.2mmol)を 実施例 40 の第 5 工程に準じて反応し、化合物 159(1.5g, 6.4mmol)を淡黄色結晶として収率 89.0%で得た。

#### 5 第 5 工程

第 4 工程で得た化合物 159(1.55g, 6.6mmol)を 実施例 40 の第 6 工程に準じて反応し、化合物 160(1.95g, 5.0mmol)を淡黄色結晶として収率 75.2%で得た。

#### 第 6 工程

ナトリウムヒドリド(180mg, 4.5mmol)の THF(90ml)溶液に室温下第 5 工程で得た  
10 化合物 160(1.2g, 3.0mmol)を結晶のまま加えて 2 時間攪拌した。反応液を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、1.59M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液(2.9ml, 4.5mmol)を滴下し、60 分間攪拌した。反応液に N-ホルミルピペリジン(509mg, 4.5mmol)の THF(5.0ml)溶液を滴下し、30 分間攪拌した。その後、2N 塩酸の THF 溶液(10.0ml, 20mmol)を滴下し、反応液を室温まで昇温した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え攪拌後、  
15 有機層を分離した。水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去する事によって得られた橙色の結晶をイソプロピルエーテルによって洗浄し、化合物 161(720mg, 2.1mmol)を収率 70.2%で得た。

#### 第 7 工程

第 6 工程で得た化合物 161(680mg, 2.0mmol)のベンゼン(20ml)溶液にエチレングリコール(620mg, 10.0mmol)、パラトルエンスルホン酸(1.9mg, 0.1mmol)を加え、  
20 5.5 時間加熱還流した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去する事によって化合物 162(430mg, 1.1mmol)の褐色油状物を収率 55.7%で得た。

#### 25 第 8 工程

ナトリウムヒドリド(51mg, 1.3mmol)の THF(10ml)溶液に室温下第 7 工程で得た化合物 162(410mg, 1.1mmol)の THF(10ml)溶液を滴下した。30 分間攪拌後、メトキ

シメチルクロリド(111.0mg, 1.3mmol)を滴下し、40℃にて 60 分間加熱攪拌した。  
室温まで冷却後水を加え反応液を塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で  
洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する事によって得られた褐色油状物  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1  
5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮する事によって、化合物  
163(260mg, 0.6mmol) を黄色油状物として収率 55.0%で得た。

#### 第 9 工程

エーテル 15ml に 1.8M フェニルリチウムのエーテル-シクロヘキサン(7:3 v/v)  
溶液 (0.67ml, 0.6mmol) を滴下し、-78℃に冷却後、化合物 163 (250mg, 0.6mmol)  
10 のエーテル (5ml) 溶液を 30 分間かけて滴下した。-78℃にて 30 分間攪拌後、CO<sub>2</sub>  
ガスを 30 分間通じた後徐々に 0℃まで昇温した。この反応液に飽和塩化アンモニ  
ウム水溶液(10.0ml)を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後硫酸ナトリウ  
ムで乾燥した。溶媒を留去する事により得られた黄色結晶を酢酸エチル-イソプ  
ロピルエーテルにて洗浄後エタノールで再結晶する事により、表題化合物 I-  
15 156(35mg, 0.11mmol) を黄色結晶として収率 19.0%で得た。

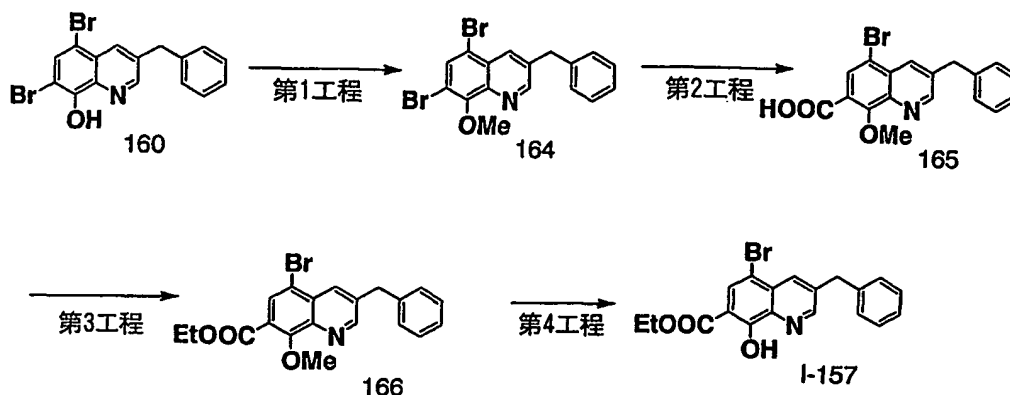
融点 : 247 - 249 °C      再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.36 (2H, s), 7.20-7.40 (5H, m), 8.59 (1H, s), 8.95 (1H,  
brs), 9.78-10.10 (2H, m).

#### 20 実施例 53

化合物 I-157





## 第 1 工程

実施例 52 の第 5 工程に準じた方法で得た化合物 160(2.1g, 5.3mmol)を実施例 46 の第 1 工程に準じて反応させ、化合物 164(550mg, 1.35mmol)を油状物として  
5 25.5%の収率で得た。

## 第 2 工程

第 1 工程に準じて合成した化合物 164(1.1g, 2.7mmol)を実施例 40 の第 8 工程に準じて反応させ、化合物 165(440mg, 1.2mmol)を白色結晶として 43.8%の収率で得た。

## 10 第 3 工程

第 2 工程により得られた化合物 165(410mg, 1.1mmol)を実施例 40 の第 9 工程に準じて反応させ、化合物 166(240mg, 0.6mmol)を淡黄色結晶として 55.0 %の収率で得た。

## 第 4 工程

15 第 3 工程により得られた化合物 166(100mg, 0.25mmol)を実施例 46 の第 4 工程に準じて反応させ、表題化合物 I-157 (48.0mg, 0.124mmol)を淡黄色結晶として 49.6 %の収率で得た。

融点 : 104 - 106 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{19}H_{16}BrNO_3(EtOAc)_{0.2}$  として

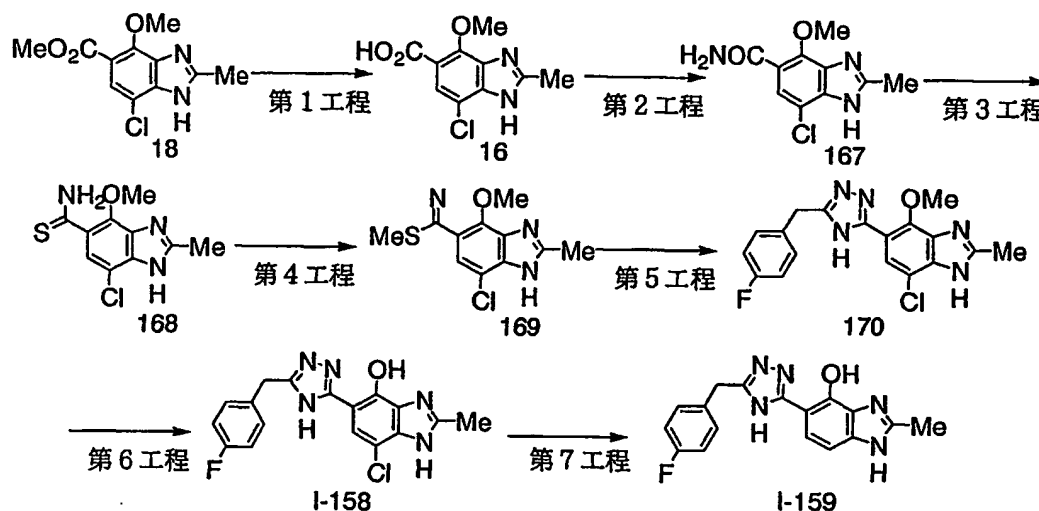
20 計算値 (%) : C, 58.88; H, 4.39; Br, 19.78; N, 3.47.

分析値 (%) : C, 58.60; H, 3.95; Br, 19.93; N, 3.57.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.25 (2H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.84-8.92 (1H, m), 11.95(1H, brs).

## 5 実施例 5 4

化合物 I-158, I-159



### 第 1 工程

化合物 18 (16.8 g, 66 mmol) をエタノール (100 ml) と水 (100 ml) の混合  
 10 溶媒に溶解し、水酸化リチウム (3.2 g, 134 mmol) を加えて 4 時間還流した。減  
 圧下でエタノールを留去し、濃塩酸と食塩を加えて 2-ブタノンで抽出した。有機  
 層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、  
 化合物 16 の粗生成物 (15.8 g) を収率 99% で得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 3.94 and 4.22 (3H, bs), 7.51 (1H, s).

### 15 第 2 工程

化合物 16 (4.0 g, 16.6 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミ  
 ン (2.0 g, 19.8 mmol) を加え、クロロギ酸エチル (1.9 g, 17.5 mmol) の THF (5  
 ml) 溶液を氷冷下で滴下した。0℃で 30 分間攪拌した後、析出した塩を濾過して  
 除き、濾液を 2 規定アンモニア (エタノール溶液, 50 ml) に氷冷下で滴下した。

室温で 30 分間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-THF (1:1 v/v)で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 167 (3.32 g) を収率 83% で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 4.00 and 4.36 (3H, bs), 7.50-7.80 (3H, m).

5 第 3 工程

化合物 167 (3.3 g, 13.9 mmol) を THF (50 ml) に溶解し、ローソン試薬 (6.7g, 16.6 mmol) を加えて 1 時間還流した。冷却後、減圧下で溶媒を留去した。氷を加えた後、濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで洗浄した。水層を炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、

10 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、エーテルで結晶化させて化合物 168 の粗生成物 (2.4 g) を収率 67% で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : major; 2.53 (3H, s), 4.31 (3H, s), 7.67 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.99 (1H, s), 12.86 (1H, s), minor; 2.53 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.46 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.90 (1H, s).

15 第 4 工程

化合物 168 (2.4 g, 9.3 mmol) の THF (70 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.2 g, 9.3 mmol)、ヨウ化メチル (2.8 g, 20 mmol) を加え、60°C で 1 時間攪拌した。反応液を氷に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

20 溶媒を減圧留去し、エーテルで結晶化させて化合物 169 の粗生成物 (2.1 g) を収率 83% で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : major; 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.18 (3H, brs), 7.09 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.86 (1H, s), minor; 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.00 (3H, brs), 7.20 (1H, s), 10.30 (1H, brs), 12.86 (1H, s).

25 第 5 工程

化合物 169 (300 mg, 1.1 mmol) とパラフルオロフェニル酢酸ヒドラジド (280 mg, 1.66 mmol) の酢酸溶液 (5 ml) を 1 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、

残さに酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (50:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮し、エーテルで結晶化させて化合物 170 (330 mg) を収率 81% で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.36 (3H, brs), 7.08-7.18 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.78 (1H, s), 12.90 (1H, brs), 13.45 (1H, brs).

#### 第 6 工程

化合物 170 (300 mg, 0.81 mmol) を酢酸 (6 ml) に溶解し、47% 臭化水素酸 (2 ml) を加えて、4 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残さをアセトンから再結晶して、化合物 I-158 (200 mg) を無色結晶として収率 70% で得た。

15 融点: 295 °C 再結晶溶媒: アセトン

元素分析:  $C_{17}H_{13}ClFN_5O$  として

計算値 (%): C, 57.07; H, 3.66; N, 19.57; Cl, 9.91; F, 5.31.

分析値 (%): C, 56.99; H, 3.59; N, 19.23; Cl, 9.59; F, 5.15.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 4.11 and 4.23 (2H, brs), 7.10-7.25 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.67 and 7.74 (1H, brs), 11.73 (1H, brs), 12.89 and 13.00 (1H, brs), 14.28 (1H, brs).

#### 第 7 工程

実施例 6 の第 1 工程に従い、化合物 I-158 (160 mg, 0.45 mmol) から化合物 I-159 (100 mg) を無色結晶として収率 69% で得た。

25 融点: 170 °C 再結晶溶媒: アセトニトリル

元素分析:  $C_{17}H_{14}FN_5O \cdot 0.4H_2O$  として

計算値 (%): C, 61.77; H, 4.51; N, 21.19; F, 5.75.

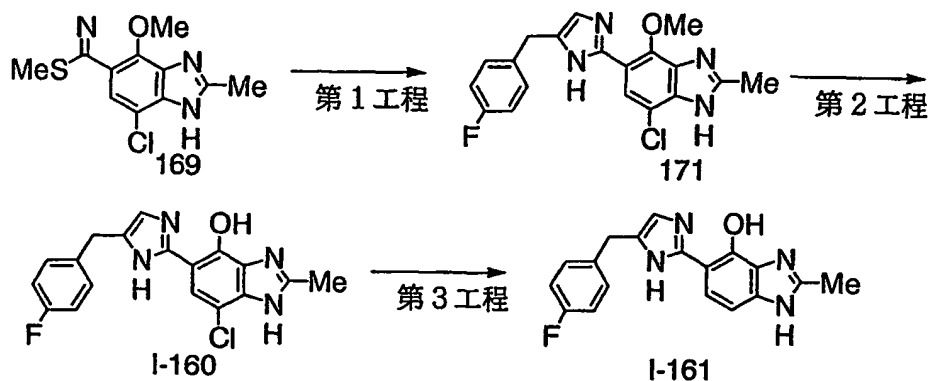
分析値 (%) : C, 61.77; H, 4.32; N, 21.41; F, 5.79.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.50 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.04 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 12.30 (1H, brs), 12.56 (1H, brs).

5

# 実施例 5 5

化合物 I-160, I-161



## 第 1 工程

- 10 実施例 5 4 の第 5 工程に従い、化合物 169 (500 mg, 1.85 mmol) と、1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン塩酸塩 (560 mg, 2.75 mmol) から、化合物 171 (220 mg) を収率 32% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.58 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.17 (3H, s), 6.72 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.94 (1H, s).

## 15 第 2 工程

実施例 5 4 の第 6 工程に従い、化合物 171 (450 mg, 1.22 mmol) から化合物 I-160 (410 mg) を無色結晶として収率 94% で得た。

融点 : 193-195 °C (分解) 再結晶溶媒 : アセトン

元素分析 : C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>4</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>O として

- 20 計算値 (%) : C, 59.10; H, 4.13; N, 15.32; Cl, 9.69; F, 5.19.

分析値 (%) : C, 59.36; H, 3.84; N, 15.22; Cl, 9.79; F, 4.91.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.58 (3H, brs), 3.96 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.00-7.03 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, s).

### 第3工程

実施例6の第1工程に従い、化合物 I-160 (400 mg, 1.12 mmol) から化合物 I-161 (300 mg) を無色結晶として収率 83% で得た。

融点: 167 °C 再結晶溶媒: エタノール

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O · 0.7H<sub>2</sub>O として

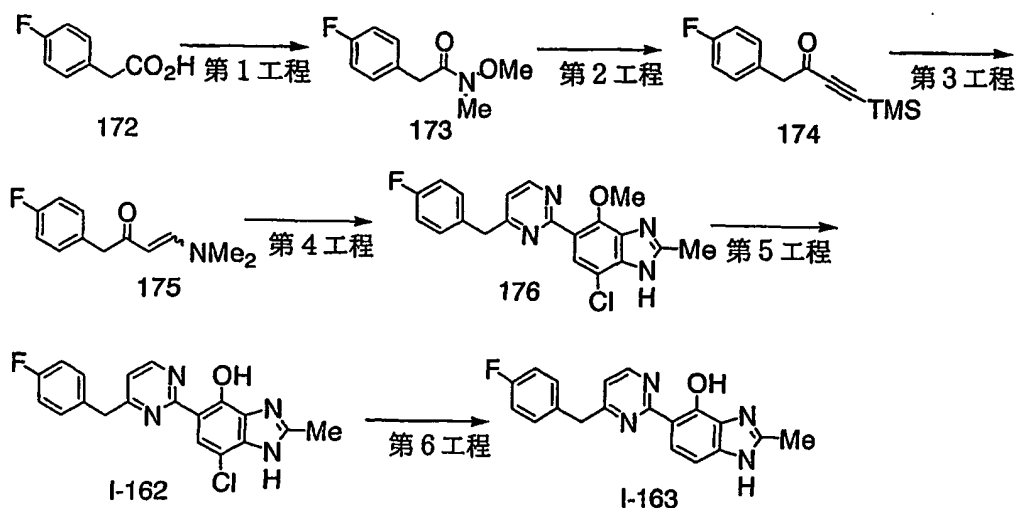
計算値 (%): C, 64.55; H, 4.94; N, 16.73; F, 5.67.

分析値 (%): C, 64.68; H, 4.87; N, 16.91; F, 5.42.

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 3.94 (2H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=8.1Hz), 12.19 (1H, brs), 12.37 (1H, brs).

### 実施例 5 6

15 化合物 I-162, I-163



### 第1工程

化合物 172 (5 g, 32.4 mmol) をクロロホルム (30 ml) 及びアセトニトリル (15 ml) に溶解し、N,O-ジメチルヒドロキシアミン (3.48 g, 35.6 mmol)、HOBt (4.8

g, 35.6 mmol)、トリエチルアミン (3.6 g, 35.6 mmol)、及び WSCD (5.5 g, 35.6 mmol) を加えた。室温下 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(49:1 v/v)で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 173 (5.27 g) を収率 82 % で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.19 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.74 (2H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m).

#### 第 2 工程

トリメチルシリルアセチレン (982 mg, 10 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、-78°C で n-ブチルリチウムを滴下した。30 分攪拌した後、化合物 173 (1.97 g, 10 mmol) の THF (5 ml) 溶液を加え 0°C まで昇温した。30 分攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物 174 の粗生成物 (2.1 g) を得た。

#### 第 3 工程

化合物 174 の粗生成物 (2.1 g) のエタノール (10 ml) 溶液に、40wt%メチルアミン水溶液(20mmol)を加え、室温下 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出される目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 175 (547 mg) を、第 2、第 3 行程を通して収率 26 % で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.77 (3H, bs), 3.07 (3H, bs), 3.60 (2H, s), 4.98 (1H, d, J=12.3Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=12.3Hz).

#### 第 4 工程

実施例 54 の化合物 169 (1.36 g, 5.04 mmol) をエタノール (30 ml) に溶解し、塩化アンモニウム (280 mg, 5.24 mmol) を加えて 30 分間還流した。溶媒を留去したのち、エーテルで結晶化させてアミジン体の塩酸塩を定量的に得た。この塩酸塩 (280 mg, 1 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解し、化合物 175 (250 mg,

1.2 mmol) と 28%ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール, 1 ml, 5 mmol) を加えて 6 時間還流した。室温に冷却後、飽和塩化アンモニウム溶液に加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 176 (260 mg) を収率 68% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.59 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.97-7.10 (3H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.1Hz).

#### 第 5 工程

10 実施例 5 4 の第 6 工程に従い、化合物 176 (260 mg, 0.68 mmol) から化合物 I-162 (220 mg) を無色結晶として収率 88% で得た。

融点: 280 °C 再結晶溶媒: アセトン

元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>4</sub>O として

計算値 (%): C, 61.88; H, 3.83; N, 15.19; Cl, 9.61; F, 5.15.

15 分析値 (%): C, 61.60; H, 3.75; N, 15.03; Cl, 9.69; F, 4.93.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=5.1Hz), 13.79 (1H, s).

#### 第 6 工程

20 実施例 6 の第 1 工程に従い、化合物 I-162 (120 mg, 0.33 mmol) から化合物 I-163 (60 mg) を無色結晶として収率 55% で得た。

融点: 203 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O として

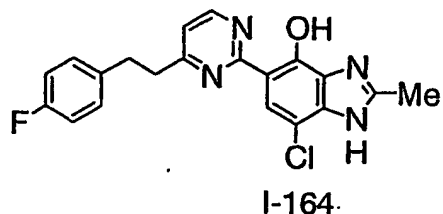
計算値 (%): C, 68.25; H, 4.52; N, 16.76; F, 5.68.

分析値 (%): C, 68.05; H, 4.42; N, 16.57; F, 5.43.

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.59 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=5.1Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=5.1Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.7Hz), 8.59 (1H, d, J=5.1Hz).



実施例 5 6 の合成法に準じ、化合物 I-164 を合成した。



化合物 I-164

5 無色結晶、収率 87%

融点：273 °C 再結晶溶媒：アセトン

元素分析：C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>4</sub>O として

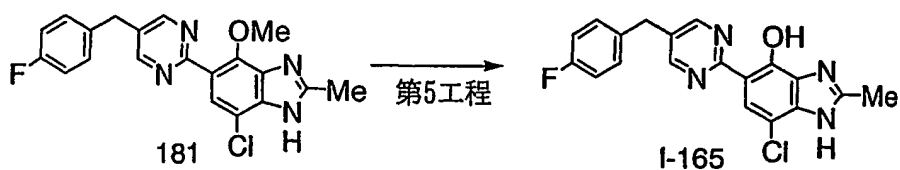
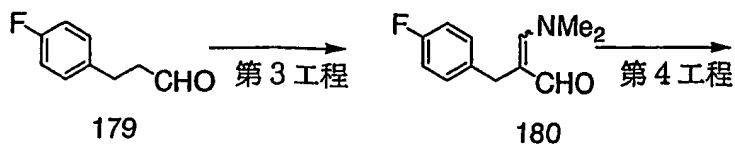
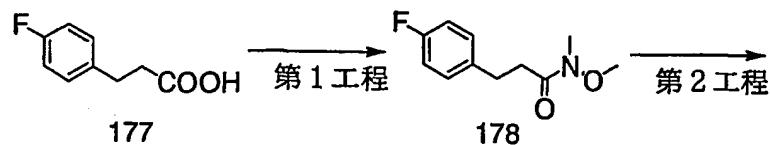
計算値 (%)：C, 62.75; H, 4.21; N, 14.64; Cl, 9.26; F, 4.96.

分析値 (%)：C, 62.52; H, 4.18; N, 14.34; Cl, 9.17; F, 4.70.

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ：2.51 (3H, s), 3.06-3.20 (4H, m), 7.06-7.15 (2H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=5.4Hz), 13.02 (1H, s), 14.11 (1H, s).

実施例 5 7

15 化合物 I-165



## 第 1 工程

実施例 5 6 の第 1 工程に従い、化合物 177 (10.1 g, 60 mmol) から化合物 178 (10.97 g) を収率 87% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.72 (2H, t, J=7.5Hz), 2.94 (2H, t, J=7.6Hz), 3.18 (3H, s),  
5 3.61 (3H, s), 6.94-7.00 (2H, m), 7.16-7.26 (2H, m).

## 第 2 工程

リチウムアルミニウムヒドライド (1.31 g, 34.63 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、化合物 178 (6.65 g, 31.48 mmol) の THF (10 ml) 溶液を、-78°C で滴下した。その後 0°C まで昇温し 1 時間攪拌した。硫酸水素カリウム水溶液を加え、沈殿物を濾過し有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧下留去し、  
10 化合物 179 の粗生成物 (5.49 g) を得た。

## 第 3 工程

化合物 179 の粗生成物 (5.49 g) とジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3.4 g, 31 mmol) の DMF (20 ml) 溶液を 130°C で 8 時間加熱攪拌した。その後水を加え、ジエチルエーテルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出される目的物の分画を濃縮して、化合物 180 (588 mg) を収率 9% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.04 (6H, s), 3.80 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.91-6.96 (2H, m),  
20 7.06-7.12 (2H, m), 9.03 (1H, s).

## 第 4 工程

実施例 5 6 の第 4 工程に従い、化合物 180 (250 mg, 1.2 mmol) から化合物 181 (240 mg) を収率 63% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.06 (3H, s), 7.00-7.08 (2H, m),  
25 7.16-7.24 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.68 (2H, s).

## 第 5 工程

実施例 5 4 の第 6 工程に従い、化合物 181 (240 mg, 0.68 mmol) から化合物 I-165

(180 mg) を無色結晶として収率 78% で得た。

融点 : >300 °C 再結晶溶媒 : アセトン

融点 : 280 °C 再結晶溶媒 : アセトン

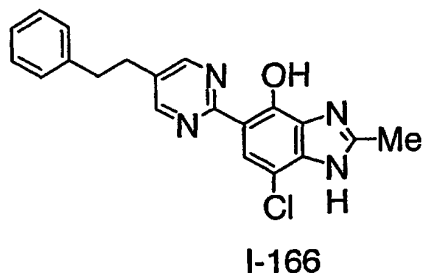
元素分析 :  $C_{19}H_{14}ClFN_4O$  として

5 計算値 (%) : C, 61.88; H, 3.83; N, 15.19; Cl, 9.61; F, 5.15.

分析値 (%) : C, 61.50; H, 3.69; N, 15.02; Cl, 10.02; F, 4.94.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.51 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.12-7.20 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.85 (2H, s), 13.00 (1H, s), 13.78 (1H, s).

10 実施例 57 の合成法に準じ、化合物 I-166 を合成した。



化合物 I-166

無色結晶、収率 65%

融点 : 293 °C 再結晶溶媒 : アセトン

15 元素分析 :  $C_{20}H_{17}ClN_4O$  として

計算値 (%) : C, 65.84; H, 4.70; N, 15.36; Cl, 9.72.

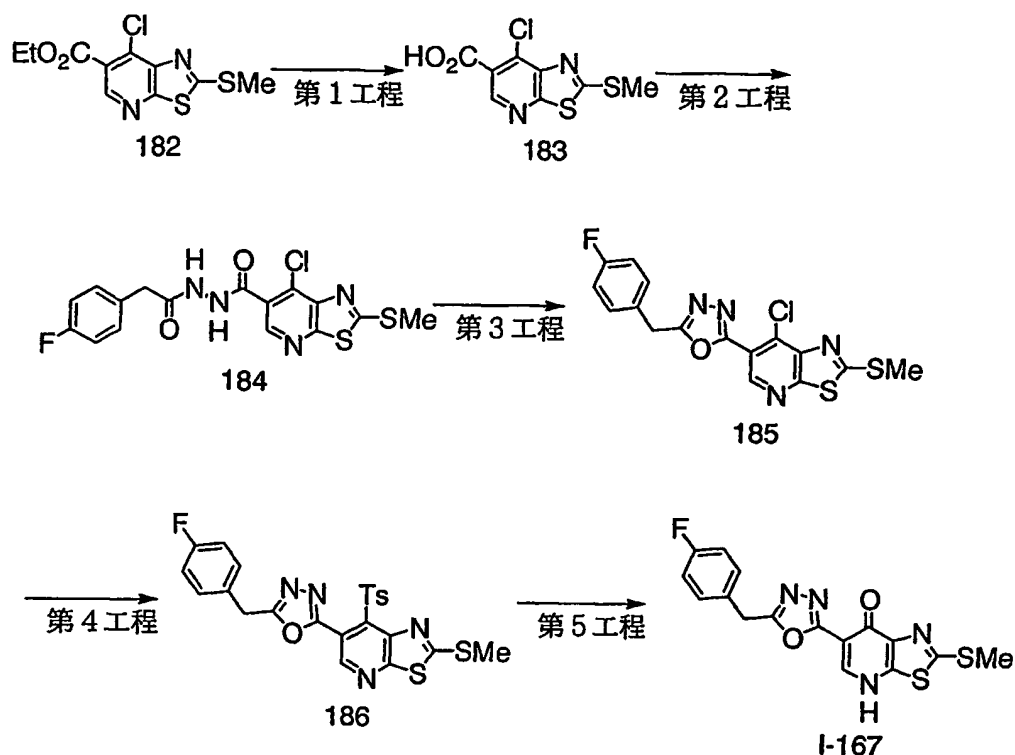
分析値 (%) : C, 65.84; H, 4.57; N, 15.38; Cl, 9.84.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.51 (3H, s), 2.98 (4H, m), 7.15-7.32 (5H, m), 8.10 (1H, s), 8.78 (1H, s), 13.00 (1H, s), 13.85 (1H, s).

20

実施例 58

化合物 I-167



## 第 1 工程

文献 (J. Heterocycl. Chem., 21, 401-406, (1984)) 既知の化合物 182 (3.93 g, 13.6 mmol) のジオキサソール水 (2:1 v/v, 60 ml) 溶液に室温で水酸化リチウム (688 mg, 28.2 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液に室温で水 (40 ml) を加えた後、さらに 2 規定塩酸を加え酸性とした。析出した結晶をろ取した後、水で洗浄し、化合物 183 (3.42 g) を無色結晶として収率 96% で得た。

## 第 2 工程

実施例 9 の第 2 工程に従い、化合物 183 (3.42 g, 13.1 mmol) から化合物 184 (5.28 g) を薄黄色結晶として収率 98% で得た。

## 第 3 工程

実施例 9 の第 3 工程に従い、化合物 184 (1.01 g, 2.46 mmol) から化合物 185 (806 mg) を薄褐色結晶として収率 84% で得た。

## 第 4 工程

化合物 185 (514 mg, 1.31 mmol) および p-トルエンスルフィン酸ナトリウム

(706 mg, 3.96 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液を 25 時間加熱還流した。反応液に氷冷下、水 (40 ml) を加えた。析出した結晶をろ取した後、水で洗浄して得られた粗結晶をエタノールで再結晶を行い、化合物 186 (583 mg) を無色結晶として収率 80% で得た。

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.23 (2H, m), 7.46 (4H, m), 7.88 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.83 (1H, s).

#### 第 5 工程

- 化合物 186 (356 mg, 0.694 mmol) のジオキサノー水 (5:1 v/v, 8.4 ml) 溶液に室温で水酸化リチウム (33.7 mg, 1.38 mmol) を加え、24 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (14 ml) を加えた後、さらに 2 規定塩酸を加え中和した。析出した結晶をろ取した後、水で洗浄して得られた粗結晶をエタノールで再結晶を行い、化合物 I-167 (126 mg) を黄褐色結晶として収率 43% で得た。

融点 : 280 - 290 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{17}H_{12}FN_3O_3(H_2O)_{0.2}$  として

- 15 計算値 (%) : C, 50.84; H, 3.04; N, 14.82; F, 5.03; S, 16.97.

分析値 (%) : C, 50.55; H, 2.66; N, 14.63; F, 4.86; S, 17.08.

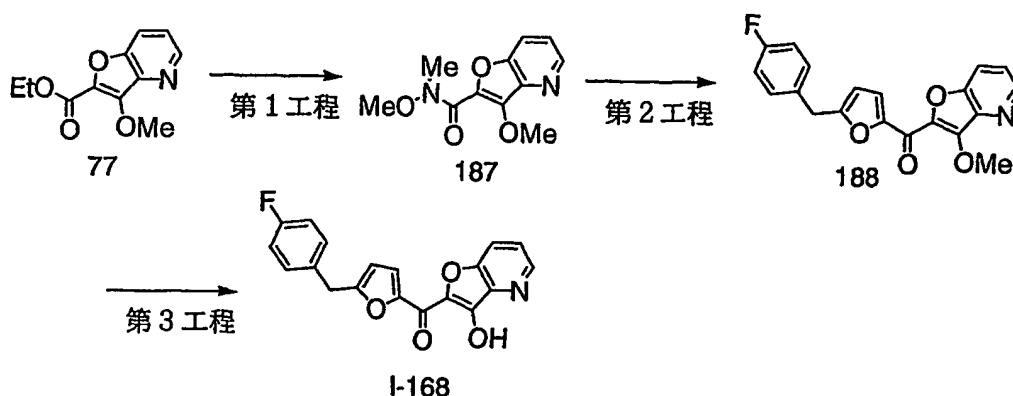
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.73 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.39 (1H, s).

IR (KBr) : 3442, 1603  $cm^{-1}$ .

20

#### 実施例 59

化合物 I-168



## 第1工程

*N*,*O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (467 mg, 4.78 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 懸濁液を -78°C に冷却し、1.55M *n*-ブチルリチウム/*n*-ヘキサン溶液 (6.2 ml, 9.61 mmol) を5分間かけて滴下し同温度で3分間攪拌し、0°C で12分間攪拌した。再び、-78°C に冷却し、化合物 77 (実施例 29 に記載) (529 mg, 2.39 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加え同温度で15分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100 : 1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 187 (495 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.39 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.42 (3H, s), 7.34 (1H, dd, J=8.4, 4.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.60 (1H, d, J=4.7 Hz).

## 第2工程

2-ブロモ 5-(*p*-フルオロベンジル)フラン (578 mg, 2.27 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を -78°C に冷却し、1.55M *n*-ブチルリチウム/*n*-ヘキサン溶液 (1.4 ml, 2.17 mmol) を2分間かけて滴下し同温度で13分間攪拌した。化合物 187 (480 mg, 2.03 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加え、同温度で6時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下留去してえられた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 188 (400 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.10 (2H, s), 4.57 (3H, s), 6.17 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.99-7.06  
5 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=8.7, 4.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.2 Hz), 8.64 (1H, dd, J=4.5, 1.2 Hz).

### 第3工程

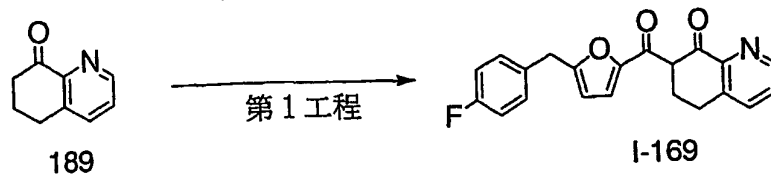
化合物 188 (136 mg, 0.387 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、1.0M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (0.58 ml, 0.580 mmol) を加え、  
10 同温度で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をアセトン-メタノール (1:10) 混液を用いて洗浄し黄色固体 (87 mg) を得た。さらにアセトン-メタノール混液を用いて再結晶を行ない I-168 (34 mg) を黄色結晶として得た。

15 融点: 186-188 °C 再結晶溶媒: アセトン-メタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.13 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.6, 4.7 Hz), 7.818 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.823 (1H, dd, J=8.6, 1.1 Hz), 8.71 (1H, dd, J=4.7, 1.1 Hz).

### 20 実施例 60

化合物 I-169



### 第1工程

文献 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, p213) 既知化合物である 6,7-  
25 ジヒドロキ-5H-キノリン-8-オン (化合物 189) (147 mg, 1.0 mmol) のテトラヒド

ロフラン (3 ml) にドライアイス氷冷下、1M リチウムヘキサメチルシラザミドの  
 テトラヒドロフラン溶液 (1.2 ml, 1.2 mmol) を加えた。45 分攪拌した後、酸  
 クロリド (239 mg, 1.0 mmol) を加えた。その後、自然昇温し、室温で 1 時間攪拌  
 した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有  
 5 機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム  
 で乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 グラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化  
 合物 I-169 (88 mg) を油状物として収率 25% で得た。

Negative ESIMS  $m/z$  348 (M-H)

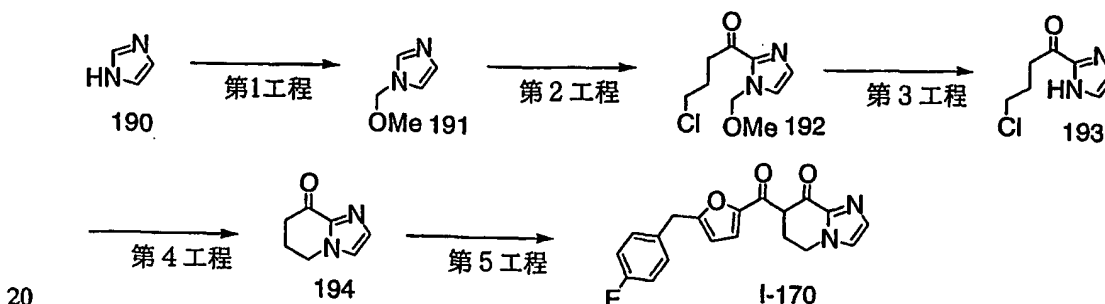
10 Positive ESIMS  $m/z$  350 (M+H)

NMR ( $CDCl_3$ ) (enol-form : keto-form = 3 : 1)  $\delta$  : 2.88-3.05 (4H, m), 4.00 (0.25H, s),  
 4.05 (0.75H, s), 4.41 (0.25H, dd,  $J=5.0, 9.2$  Hz), 6.14 (0.25H, d,  $J=3.3$   
 Hz), 6.19 (0.75H, d,  $J=3.3$  Hz), 6.9-7.5 (6H, m), 7.58 (0.75H, d,  $J=7.5$  Hz),  
 7.68 (0.25H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.68 (0.75H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.73 (0.25H, d,  $J=4.8$   
 15 Hz).

IR (neat) : 3051, 1601, 1506, 1223, 1157, 1018, 810, 735  $cm^{-1}$ .

#### 実施例 6 1

#### 化合物 I-170



#### 第 1 工程

化合物 190 (5.45 g, 80.0 mmol) のジクロロメタン (160 ml) 溶液に氷冷下、  
 ジイソプロピルエチルアミン (20.9 ml, 120 mmol) とクロロメチルメチルエーテ



ル (7.90 ml, 104 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残さを減圧蒸留 (84-87°C/6 mmHg) して、化合物 191 (3.06 g) を無  
5 色油状物として収率 34% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.28 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.06 (1H, t, J=1.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.61 (1H, s).

#### 第 2 工程

化合物 191 (1.12 g, 10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、-40°C  
10 で 1.55M *n*-ブチルリチウム/*n*-ヘキサン溶液 (6.77 ml, 10.5 mmol) を加え、同温度で 30 分間攪拌した。これに、-60°C で Weinreb amide (2.00 g, 12.0 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を加え同温度で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
15 フィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 192 (2.19 g) を無色油状物として得た。

#### 第 3 工程

上記の工程で得られた化合物 192 (2.14 g) のジオキサン (30 ml) 溶液に 6N 塩酸 (10 ml) を加え、80°C で 3 時間攪拌した。溶媒を留去した後、水酸化ナトリ  
20 ウム水溶液で中和した。析出した結晶をろ取り、水洗後、乾燥して、化合物 193 (840 mg) を無色結晶として収率 49% (第 2、第 3 工程) で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.23 (2H, quintet, J=6.9 Hz), 3.31 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.65 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.27 (2H, brs), 10.58 (1H, brs).

#### 第 4 工程

25 化合物 193 (556 mg, 3.22 mmol) のアセトニトリル (16 ml) 溶液に氷冷下、炭酸カリウム (890 mg, 6.44 mmol) とよう化ナトリウム (480 mg, 3.20 mmol) を加え、室温で 3 時間、70°C で 20 時間攪拌した。反応液をろ過して得られた残さ

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9 : 1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 194 (358 mg) を無色結晶として収率 82 % で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.39 (2H, m), 2.77 (2H, m), 4.26 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.34  
5 (1H, d, J=0.9 Hz).

#### 第 5 工程

実施例 60 の第 1 工程に従い、化合物 194 (136 mg, 1.00 mmol) から化合物 I-170 (69 mg) を黄色油状物として収率 20 % で得た。

FABMS m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>

10 高分解能質量分析 : C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

計算値 (m/z) : 339.1145.

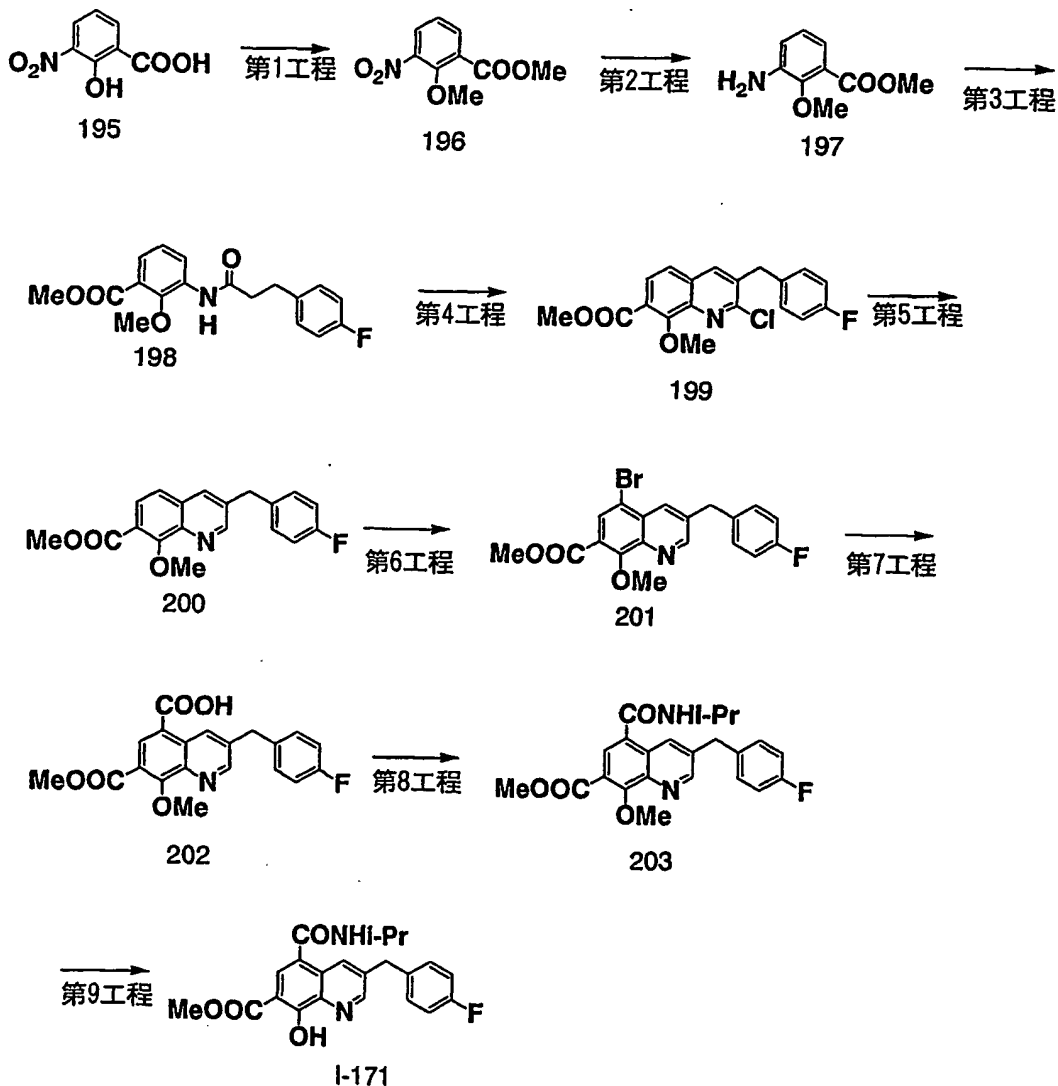
分析値 (m/z) : 339.1153.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) (enol-form : keto-form = 1:1)  $\delta$  : 2.50-2.62 and 2.72-2.86 (total  
1H, both m), 3.28 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.01 and 4.05 (total 2H, both s), 4.08-4.70  
15 (total 3H, m), 6.17 and 6.6.22 (total 1H, both d, J=3.6 Hz), 6.96-7.42 (7H,  
m).

IR (neat) : 3014, 1660, 1508, 1227, 1213, 1205 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 62

20 化合物 I-171



## 第 1 工程

化合物 195 の 3-ニトロサリチル酸(51 g, 279 mmol,)の DMF (250 ml)溶液に炭酸カリウム(77 g)を加え、水浴(25℃)で冷却しながら硫酸ジメチル(58 ml)を滴下した。反応液を室温下終夜攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって化合物 196 の粗生成物 (56.3 g) を白色結晶として得た。

## 第 2 工程

化合物 196 の粗生成物(56.3 g)をエタノール(200 ml)–ジオキサン(200 ml)–

水(40 ml)の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭素(2.82 g)の水(20 ml)懸濁液を加え、水素雰囲気下 5.5 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水(300 ml)を加え、エーテルで 2 回抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって化合物 197 の粗生成物 (48.4 g, 266 mmol) を油状物質として得た。

### 第 3 工程

実施例 40 の第 2 工程に準じて反応を行い、実施例 40 の第 1 工程で得た化合物 109(47.0 g, 279 mmol)と化合物 197 の粗生成物 (48.4 g, 266 mmol)から、化合物 198(78.5 g, 237.0mmol)を結晶として 89.1%の収率で得た。

融点 : 90 - 92 °C

### 第 4 工程

実施例 40 の第 3 工程に準じて反応を行い、化合物 198 (78.0 g, 235 mmol)から、化合物 199(24.2 g)を結晶として 28.5%の収率で得た。

融点 : 126 - 127 °C

### 第 5 工程

実施例 40 の第 4 工程に準じて反応を行い、化合物 199 (23.9 g, 66.4 mmol)から、化合物 200(19.3 g)を結晶として 89.2%の収率で得た。

融点 : 60 - 60.5 °C

### 第 6 工程

化合物 200 (32.3 g, 99.2 mmol)を酢酸(400 ml)に溶解し、酢酸ナトリウム(10.4 g, 127 mmol)を加えた後、臭素(5.62 ml, 109 mmol)の酢酸(10 ml)溶液を 15 分間で滴下した。室温下 1 時間 40 分攪拌した後、同様に酢酸ナトリウム(10.4 g, 127 mmol)、臭素(5.62 ml, 109 mmol) の酢酸(10 ml)溶液を加えた。更に 1 時間 30 分攪拌した後、酢酸ナトリウム(20.4 g, 249 mmol)を加え水冷下攪拌した。反応液に 10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(260 ml)及び水(250 ml)を加え、同温にて 30 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗した。得た結晶を酢酸エチル(600 ml)

に溶解し 10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した結晶性残渣をアセトン-ヘキサンから再結晶する事によって化合物 201 (37.4 g, 92.5mmol) を結晶として 93.2%の収率で得た。

5 融点 : 110 - 111 °C

#### 第 7 工程

化合物 201 (3.05 g, 7.55 mmol)、酢酸パラジウム(II) (339 mg, 1.51 mmol) および 1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (781 mg, 1.89 mmol) のジメチルスルホキシド (60 ml) 懸濁液に室温でトリエチルアミン (10.5 ml, 75.3  
10 mmol)、水 (15 ml) を順次加え、室温で 30 分間攪拌した後、1 気圧の一酸化炭素雰囲気下、室温で 1 時間、70 °C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (120 ml) および水 (120 ml) で希釈した後、セライトでろ過し、残さを酢酸エチル (60 ml) および水 (60 ml) で洗浄した。ろ液から酢酸エチルを減圧下留去して得られた残さに 10 %クエン酸水溶液 (60 ml) を加えた。析出した結晶をろ取し、水で  
15 洗浄した後、酢酸エチル-メタノール (1:1 v/v) で再結晶を行い、化合物 202 (2.16 g, 58.5mmol) を薄褐色結晶として収率 78 %で得た。

#### 第 8 工程

化合物 202 (199 mg, 0.539 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.5 mg, 0.056 mmol) の DMF (2 ml) 懸濁液に室温でイソプロピルアミン (0.056 ml,  
20 0.66 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (125 mg, 0.652 mmol) を順次加え、90 分間攪拌した後、反応液に室温で水 (4 ml) を滴下した。析出した結晶をろ取した後、水で洗浄し、化合物 203 (194 mg) を無色結晶として収率 88 %で得た。

#### 第 9 工程

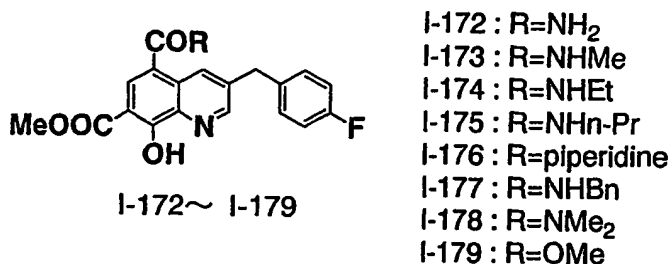
25 化合物 203 (90.0 mg, 0.219 mmol) の塩化メチレン (4.5 ml) 溶液に氷冷下、三臭化ほう素の 1 M 塩化メチレン溶液 (0.880 ml, 0.880 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した後、反応液に氷冷下、水 (9 ml) を加えた。析出した結晶をろ取し、

水で洗浄した後、酢酸エチルで再結晶を行い、表題化合物 I-171 (31.6 mg, 0.08mmol) を薄褐色結晶として収率 36% で得た。

融点 : 210 - 212 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.16 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 3.93 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.23 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, brd), 8.51 (1H, m), 8.90 (1H, m).

実施例 18 及び実施例 62 の合成法に準じ、化合物 I-172~I-179 を合成した。



10 化合物 I-172

融点 : 247 - 249 °C      再結晶溶媒 : メタノール-イソプロパノール

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.48 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.11 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J=4.2$  Hz).

15 化合物 I-173

融点 : 219 - 221 °C      再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.81 (3H, d,  $J=4.2$  Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.52 (1H, brt), 8.67 (1H, m), 8.90 (1H, m).

20 化合物 I-174

融点 : 198 - 200 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.30 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.49 - 3.59 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.99 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.14 - 7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s) 8.64

(1H, d, J=2.1 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.1 Hz).

化合物 I-175

融点 : 190 - 193 °C      再結晶溶媒 : アセトン-エーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.02(3H, t, J=7.5Hz), 1.68(2H, m), 3.46(2H, m), 4.04(3H, s),  
5 4.15(2H, s), 6.06(2H, m), 6.99(2H, m), 7.17(1H, m), 8.04(1H, s), 8.64(1H,  
s), 8.83(1H, s).

化合物 I-176

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.00-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 3.10-3.20 (2H, m),  
3.40-4.00 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.04-7.21 (2H, m), 7.22-7.28  
10 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.45 (1H, d, J=1.5Hz).

化合物 I-177

融点 : 228 - 230 °C      再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.49 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.15  
(2H, m), 7.28 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.14 (1H,  
15 brt).

化合物 I-178

融点 : 158 - 161 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.82 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.14  
(1H, br.s), 7.01 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.13 - 7.19 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=2.1  
20 Hz), 7.89 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.94 (1H, br.s).

化合物 I-179

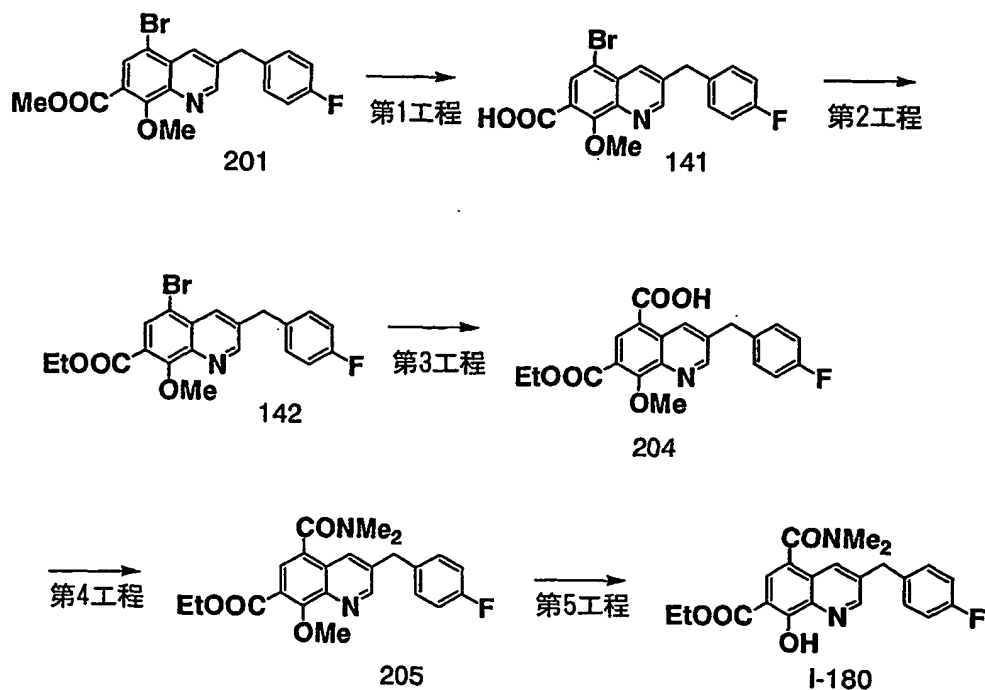
融点 : 159 - 163 °C      再結晶溶媒 : アセトン-イソプロパノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.96(3H, s), 4.07(3H, s), 4.20(2H, s), 7.01(2H, m), 7.20(2H,  
m), 8.76(1H, s), 8.88(1H, s), 9.30(1H, s).

25

実施例 63

化合物 I-180



## 第 1 工程

化合物 201 (1.5 g, 3.71 mmol) のテトラヒドロフラン(12.5 ml)–メタノール(12.5 ml)溶液に氷冷下 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.20 ml, 4.45 mmol) を加え、30 分間還流撹拌した。2 規定塩酸 (2.2 ml)、水 (75 ml) を加え室温で 30 分間撹拌したのち氷冷し、析出した結晶を濾取、水洗して化合物 141 (1.4 g) を 97.0%の収率で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.23 (2H, s), 4.49 (3H, s), 7.01–7.09 (2H, m), 7.17–7.29 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.40 (1H, brs).

## 第 2 工程

化合物 141 (1.4 g, 3.59 mmol) の塩化メチレン(30 ml)溶液に、室温下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (827 mg, 4.31 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (566 mg, 4.31 mmol) を加え 40 分間撹拌した。エタノール(20 ml)とトリエチルアミン(0.60 ml, 4.31 mmol)を加え、1 時間加熱灌流した。反応液を冷却後溶媒を留去し、氷水を加え、酢酸エチルで抽出



した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した残渣をカラムクロマトグラフィー精製(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2-1:1)して化合物 142(1.30 g) を 87.0% の収率で得た。

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, s), 4.21 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.99-7.08 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

### 第 3 工程

- 実施例 62 の第 7 工程に従い、化合物 142 (3.0 g, 7.18 mmol) から化合物 204  
10 (2.38 g) を淡黄色結晶として収率 87.0% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.18 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.38 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.40 (1H, brs).

### 第 4 工程

- 15 実施例 62 の第 8 工程に従い、化合物 204 (200 mg, 0.52 mmol) から化合物 205 (173 mg) を白色結晶として収率 81.0% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.83 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.23 (3H, s), 4.44 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

### 20 第 5 工程

実施例 62 の第 9 工程に従い、化合物 205 (170 mg, 0.41 mmol) から表題化合物 I-180 (90 mg) を淡黄色結晶として収率 55.0% で得た。

融点 : 127 - 128°C      再結晶溶媒 : メタノール-ジイソプロピルエーテル

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.80 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.96-7.07 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.90 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.07 (1H, brs).

実施例 63 の合成法に準じ、化合物 I-181～I-190 を合成した。



I-181 ~ I-190

I-181 : R1=Et	R2=NHMe
I-182 : R1=Et	R2=NEt
I-183 : R1=Et	R2=NHn-Pr
I-184 : R1=Et	R2=piperidine
I-185 : R1=Et	R2=NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
I-186 : R1=Et	R2=NHBN
I-187 : R1=Et	R2=NHPh
I-188 : R1=i-Pr	R2=NH <sub>2</sub>
I-189 : R1=i-Pr	R2=NHMe
I-190 : R1=i-Pr	R2=NMe <sub>2</sub>

化合物 I-181

融点 : 208 - 210°C      再結晶溶媒 : メタノール

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.75 (3H, d, J=3.9 Hz), 4.16 (2H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.07 (1H, brs), 6.95-7.05 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.30 (1H, s), 12.15 (1H, brs).

化合物 I-182

融点 : 153 - 155 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.35 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.51 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.57 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.28 (2H, s), 4.55 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.91 (1H, brs), 7.03-7.12 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 8.36 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.26 (1H, brs).

化合物 I-183

- 15 融点 : 134 - 137 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.66-1.79 (2H, m), 3.49 (2H, q, J=6.5 Hz), 4.23(2H, s), 4.52 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.93 (1H, brs), 7.01-7.09 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.16 (1H, s).

- 20 化合物 I-184

融点 : 140 - 143 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.10-1.50 (2H, m), 1.48 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.60-1.74 (4H,

m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.54-3.96 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.54 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.50 (1H, s), 12.39 (1H, brs).

化合物 I-185

5 融点 : 194 - 195°C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-メタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.65-3.74 (2H, m), 3.86-3.95 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.51 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.57 (1H, brs), 6.94-7.05 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.13 (1H, brs).

10 化合物 I-186

融点 : 214 - 217 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.15 (2H, s), 4.49 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.70 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.35 (1H, brs), 6.95-7.04 (2H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.31-7.42 (5H, m), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=1.5 Hz),

15 12.14(1H, brs).

化合物 I-187

融点 : 168°C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.49 (3H, t, J=6.9 Hz), 4.15 (2H, s), 4.53 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.94-7.70 (9H, m), 7.77 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.87 (1H, d,

20 J=1.8 Hz), 12.17 (1H, brs).

化合物 I-188

融点 : 218 - 219 °C 再結晶溶媒 : アセトン-酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.45 (6H, d, J=6.3 Hz), 4.17 (2H, s), 5.39 (1H, sep, J=6.3 Hz), 5.92 (2H, brs), 6.96-7.04 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.76

25 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.29 (1H, brs).

化合物 I-189

融点 : 208 - 209 °C 再結晶溶媒 : アセトン-メタノール

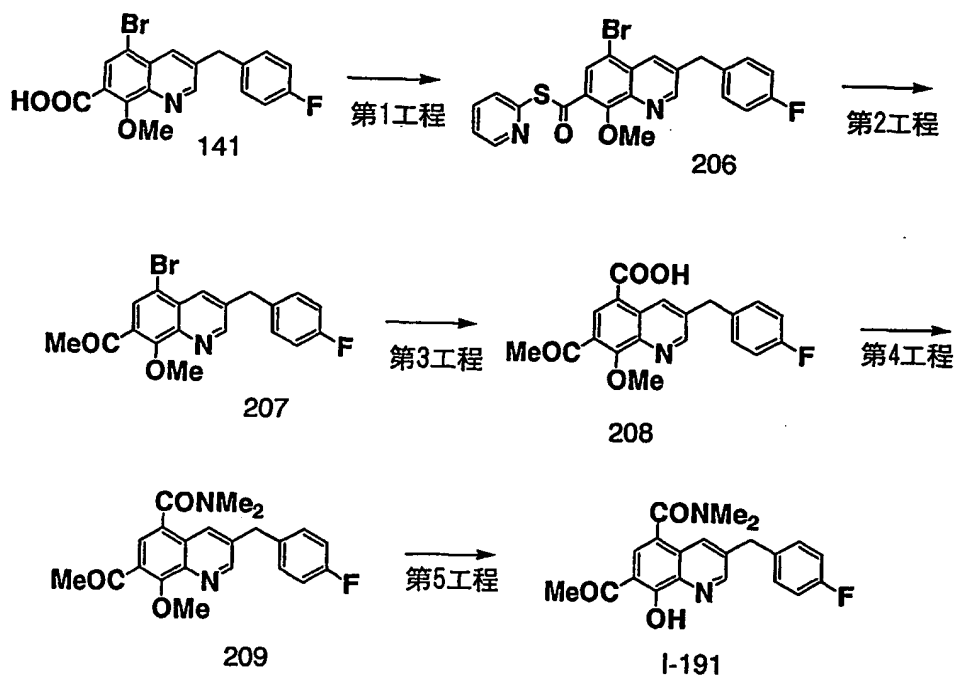
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (6H, d, J=6.2 Hz), 3.08 (3H, d, J=3.9 Hz), 4.16 (2H, s), 5.39 (1H, sep, J=6.2 Hz), 6.07 (1H, brs), 6.96-7.03 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.23 (1H, brs).

化合物 I-190

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (6H, d, J=6.3 Hz), 2.78 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.16 (2H, s), 5.36 (1H, sep, J=6.3 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.23 (1H, brs).

実施例 64

10 化合物 191



第 1 工程

- 化合物 141 (390 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、2,2'-ジピリジルジスルフィド (242 mg, 1.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (288 mg, 1.1 mmol)を加えた。2時間後、さらに反応液に、2,2'-ジピリジルジスルフィド (242 mg, 1.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (288 mg, 1.1 mmol)を加えた。一晩放置後、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーに付した後、ジイソプロピルエ
- 15

ーテルで結晶化させ、化合物 206 (436 mg) を収率 90% で得た。

#### 第 2 工程

第 1 工程によって得られた化合物 206 (2.20 g, 4.55 mmol) のテトラヒドロフ  
ラン (50 ml) 溶液に、ドライアイス氷冷下、1M メチルマグネシウムブロミド (5.0  
5 ml, 5.0 mmol) を加えた。40 分後、さらに反応液に、1M メチルマグネシウムブロ  
ミド (0.9 ml, 0.9 mmol) を加えた。15 分後、反応液に飽和塩化アンモニウム水  
溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄後、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーに付し  
た後、ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、化合物 207 (1.64 g) を  
10 収率 93% で得た。

#### 第 3 工程

第 2 工程によって得られた化合物 207 (1.6g, 4.2mmol) を実施例 62 の第 7 工程に  
準じて反応を行い、化合物 208 (1.18 g, 3.34mmol) を白色結晶として収率 80.5%  
で得た。

#### 15 第 4 工程

第 3 工程によって得られた化合物 208 (194.3mg, 0.55mmol) を実施例 62 の第 8  
工程に準じて反応を行い、化合物 209 (148mg, 0.39mmol) を白色結晶として収率  
70.7% で得た。

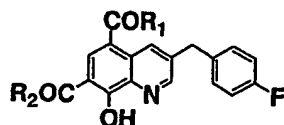
#### 第 5 工程

20 第 4 工程によって得られた化合物 209 (100.0mg, 0.26mmol) を実施例 45 の第 3  
工程に準じて反応を行い、表題化合物 I-191 (51.8mg, 0.39mmol) を薄緑色結晶とし  
て収率 54.4% で得た。

融点 : 141 - 142 °C      再結晶溶媒 : エタノール-イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.74 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.16 (2H, s),  
25 6.96-7.06 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.80-7.86 (1H, m),  
8.82-8.90 (1H, m).

実施例 45 の第 3 工程、実施例 62 の第 7, 8 工程及び実施例 64 の合成法に準じ、  
化合物 I-192~I-243 を合成した。



I-192 ~ I-243

I-192 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=Me	I-219 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=Ph
I-193 : R1=NHMe	R2=Me	I-220 : R1=NHMe	R2=Ph
I-194 : R1=NH <sub>i</sub> -Pr	R2=Me	I-221 : R1=NH <sub>i</sub> Et	R2=Ph
I-195 : R1=piperidine	R2=Me	I-222 : R1=NH <sub>i</sub> -Pr	R2=Ph
I-196 : R1=NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	R2=Me	I-223 : R1=piperidine	R2=Ph
I-197 : R1=NHBn	R2=Me	I-224 : R1=NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	R2=Ph
I-198 : R1=NHPh	R2=Me	I-225 : R1=NHBn	R2=Ph
I-199 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=Et	I-226 : R1=NHPh	R2=Ph
I-200 : R1=NHMe	R2=Et	I-227 : R1=NMe <sub>2</sub>	R2=Ph
I-201 : R1=NH <sub>i</sub> Et	R2=Et	I-228 : R1=OMe	R2=Ph
I-202 : R1=NH <sub>i</sub> -Pr	R2=Et	I-229 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=4-F-Ph
I-203 : R1=piperidine	R2=Et	I-230 : R1=NHMe	R2=4-F-Ph
I-204 : R1=NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	R2=Et	I-231 : R1=NH <sub>i</sub> Et	R2=4-F-Ph
I-205 : R1=NHBn	R2=Et	I-232 : R1=NH <sub>i</sub> -Pr	R2=4-F-Ph
I-206 : R1=NHPh	R2=Et	I-233 : R1=piperidine	R2=4-F-Ph
I-207 : R1=NMe <sub>2</sub>	R2=Et	I-234 : R1=NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	R2=4-F-Ph
I-208 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=i-Bu	I-235 : R1=NHBn	R2=4-F-Ph
I-209 : R1=NH <sub>i</sub> Et	R2=i-Bu	I-236 : R1=NHPh	R2=4-F-Ph
I-210 : R1=NH <sub>i</sub> -Pr	R2=i-Bu	I-237 : R1=NMe <sub>2</sub>	R2=4-F-Ph
I-211 : R1=NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	R2=i-Bu	I-238 : R1=OMe	R2=4-F-Ph
I-212 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=cyclohexane	I-239 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=2-thiophen
I-213 : R1=NHMe	R2=cyclohexane	I-240 : R1=NHMe	R2=2-thiophen
I-214 : R1=NMe <sub>2</sub>	R2=cyclohexane	I-241 : R1=NH <sub>i</sub> Et	R2=2-thiophen
I-215 : R1=OMe	R2=cyclohexane	I-242 : R1=NHBn	R2=2-thiophen
I-216 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	I-243 : R1=NMe <sub>2</sub>	R2=2-thiophen
I-217 : R1=NHMe	R2=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe		
I-218 : R1=NMe <sub>2</sub>	R2=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe		

#### 化合物 I-192

5 融点 : 230 - 232 °C 再結晶溶媒 : ジエチルエーテル

NMR (DMSO)  $\delta$  : 2.75 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.46 (1H, brs), 8.05 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.89 (1H, s).

#### 化合物 I-193

10 融点 : 207 - 209 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO)  $\delta$  : 2.75 (3H, s), 2.81 (3H, d, J=4.4Hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=4.7Hz), 8.70

(1H, s) , 8.90 (1H, s).

化合物 I-194

融点 : 211 - 213 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO)  $\delta$  : 1.17 (6H, d, J=6.6Hz) , 2.75 (3H, s), 4.10 (1H, sept, J=6.7Hz) ,  
5 4.23 (2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.39 (1H,  
d, J=7.7Hz) , 8.53 (1H, s) , 8.90 (1H, s).

化合物 I-195

融点 : 191 - 193 °C 再結晶溶媒 : エタノール-イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.00-1.80 (6H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.12 (2H, m), 3.48-4.02  
10 (2H, m), 4.16(2H, s), 6.98-7.08 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.74 (1H, s),  
7.78-7.82 (1H, m), 8.86-7.92(1H, m).

化合物 I-196

融点 : 180 - 183 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.78 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.58-3.64(2H, m), 3.66-3.74(2H,  
15 m), 4.16 (2H, s), 6.37-6.49(1H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.14-7.21 (2H, m),  
8.04(1H, s), 8.64-8.67(1H, m), 8.77-8.84(1H, m).

化合物 I-197

融点 : 208 - 210 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO)  $\delta$  : 2.75 (3H, s) , 4.22 (2H, s) , 4.51 (2H, d, J=6.1Hz),  
20 7.12-7.18(2H, m), 7.27-7.34 (5H, m) , 7.33-7.37 (2H, m), 8.13 (1H, s) , 8.65  
(1H, s) , 8.91 (1H, s) , 9.12 (1H, t, J=5.5Hz).

化合物 I-198

融点 : 212 - 215 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.76 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.92-7.02 (2H, m), 7.10-7.28(3H,  
25 m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.60-7.70(2H, m), 7.80-8.08(1H, brs), 8.12 (1H, s),  
8.60-8.66 (1H, m), 8.72-8.80 (1H, m).

化合物 I-199

融点 : 217 - 219 °C      再結晶溶媒 : エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.18 (2H, s), 5.85 (2H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=2.0Hz).

5 化合物 I-200

融点 : 214-216°C      再結晶溶媒 : エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.16 (2H, s), 6.09 (1H, bs), 6.97-7.04 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=2.1 Hz).

10 化合物 I-201

融点 : 194-195°C      再結晶溶媒 : エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.50-3.59 (2H, m), 4.16 (2H, s), 6.07 (1H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.8Hz), 8.79 (1H, d,

15 J=1.8Hz).

化合物 I-202

融点 : 196-197°C      再結晶溶媒 : エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29 (6H, d, J=6.5 Hz), 3.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.17 (2H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 5.82 (1H, bs), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=2.1 Hz).

化合物 I-203

融点 : 136-138°C      再結晶溶媒 : エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.00-1.75 (6H, m), 3.00-3.17 (4H, m), 3.60 (1H, bs), 3.92 (1H, bs), 4.16 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.88 (1H, d, J=2.1 Hz).

化合物 I-204

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.41 (3H,



s), 3.61 (2H, d, J=5.0 Hz), 3.71 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, s), 6.41 (1H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=2.1 Hz).

化合物 I-205

5 融点 : 201-203°C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.14 (2H, s), 4.68 (2H, d, J=5.5 Hz), 6.41 (1H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 8.06 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.77 (1H, d, J=2.1 Hz).

10 化合物 I-206

融点 : 196 - 197 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.12 (2H, s), 6.94-7.01 (2H, m), 7.13-7.26 (3H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.67 (2H, d, J=7.6Hz), 8.01 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.78 (1H,

15 化合物 I-207

融点 : 150-152°C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.81 (3H, s), 3.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.18 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

20 化合物 I-208

融点 : 178 - 180 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.05(6H, d, J=6.7Hz), 2.30(1H, m), 3.00(2H, d, J=6.7Hz), 4.18(2H, s), 5.68-6.12(2H, brs), 6.95-7.05(2H, m), 7.14-7.24(2H, m), 8.16(1H, s), 8.74-8.78(1H, m), 8.80-8.84(1H, m).

25 化合物 I-209

融点 : 170 - 171 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.05(6H, d, J=6.7Hz), 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 2.36(1H, m),

3.04(2H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.50-3.62(2H, m), 4.17(2H, s), 5.95-6.03(1H, m),  
6.96-7.05(2H, m), 7.14-7.24(2H, m), 8.02(1H, s), 8.60-8.64(1H, m), 8.79-  
8.82(1H, m).

化合物 I-210

5 融点 : 171 - 173 °C 再結晶溶媒 : エタノール-イソプロピルエーテル

NMR (DMSO)  $\delta$  : 0.97(6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.17(6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.23(1H, sept,  
 $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.07(2H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.04-4.16(1H, m), 4.23(2H, s), 7.12-7.18(2H,  
m), 7.32-7.36(2H, m), 7.96(1H, s), 8.38(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.52(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ),  
8.89(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

10 化合物 I-211

融点 : 140 - 142 °C 再結晶溶媒 : エタノール-イソプロピルエーテル

NMR (DMSO)  $\delta$  : 0.97(6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.24(1H, sept,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.07(2H, d,  
 $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.29(3H, s), 3.30-3.49(4H, m), 4.22(2H, s), 7.12-7.18(2H, m),  
7.32-7.36(2H, m), 8.03(1H, s), 8.62(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.65(1H, brs), 8.89(1H,  
15 d,  $J=2.1\text{Hz}$ ).

化合物 I-212

融点 : 260 - 262 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.30-2.00(10H, m), 3.38-3.49(1H, m), 4.18(2H, s), 5.70-  
6.00(1H, brs), 6.96-7.04(2H, m), 7.16-7.22(2H, m), 8.15(1H, s), 8.72-8.76(2H,  
20 m), 8.80-8.82(1H, m).

化合物 I-213

融点 : 163 - 164 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20-2.00(10H, m), 3.08(3H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 3.36-3.48(1H, m),  
4.16(2H, s), 6.00-6.11(1H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 8.01(1H,  
25 s), 8.62-8.68(1H, m), 8.78-8.82(1H, m).

化合物 I-214

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.06-2.00(10H, m), 2.80(3H, s), 3.19(3H, s), 3.28-3.44(1H,

m), 4.16(2H, s), 6.96-7.08(2H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.78-7.86(2H, m), 8.80-8.92(1H, m), 13.6-14.2(1H, brs).

化合物 I-215

融点 : 163 - 164 °C      再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル - イソプロパノール

5

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20-2.00(10H, m), 3.08(3H, d, J=2.3Hz), 3.36-3.48(1H, m), 4.16(2H, s), 6.00-6.11(1H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 8.01(1H, s), 8.62-8.68(1H, m), 8.78-8.82(1H, m).

化合物 I-216

10 融点 : 165°C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.04-2.14 (2H, m), 3.25 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.17 (2H, s), 5.94 (2H, brs), 6.96-7.05 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.81 (2H, s).

化合物 I-217

15 融点 : 148°C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.03-2.14 (2H, m), 3.07 (3H, d, J=5.1 Hz), 3.23 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 3.51 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.16 (2H, s), 6.16 (1H, brs), 6.95-7.05 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=1.2 Hz), 12.63 (1H, brs).

20 化合物 I-218

融点 : 123 - 126°C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.03-2.13 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.21 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.35 (3H, s), 3.50 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.16 (2H, s), 6.97-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=1.2 Hz),

25 13.44 (1H, brs).

化合物 I-219

融点 : 259 - 261 °C      再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{24}H_{17}FN_2O_3$  として

計算値 (%) : C, 71.99; H, 4.28; F, 4.74; N, 7.00.

分析値 (%) : C, 71.87; H, 4.15; F, 4.63; N, 6.90.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.20 (2H, s), 5.76 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.54  
5 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.82 (1H, m), 8.85 (1H,  
m).

化合物 I-220

融点 : 88 - 89 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{25}H_{19}FN_2O_3(H_2O)_{0.6}$  として

10 計算値 (%) : C, 70.61; H, 4.79; F, 4.47; N, 6.59.

分析値 (%) : C, 70.52; H, 4.58; F, 4.33; N, 6.43.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.02 (3H, d,  $J=4.5$  Hz), 4.18 (2H, s), 6.00 (1H, brq), 7.01  
(2H, m), 7.19 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.78 (2H, m), 7.86 (1H,  
s), 8.75 (1H, m), 8.81 (1H, m).

15 化合物 I-221

融点 : 70 - 72 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{26}H_{21}FN_2O_3(H_2O)_{0.5}$  として

計算値 (%) : C, 71.38; H, 5.07; F, 4.34; N, 6.40.

分析値 (%) : C, 71.25; H, 5.08; F, 4.32; N, 6.46.

20 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.24 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.50 (2H, m), 4.19 (2H, s), 5.95 (1H,  
brt), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (2H, m),  
7.86 (1H, s), 8.72 (1H, m), 8.80 (1H, m).

化合物 I-222

融点 : 77 - 78 °C 再結晶溶媒 : メタノール

25 元素分析 :  $C_{27}H_{23}FN_2O_3(H_2O)_{1.0}$  として

計算値 (%) : C, 70.42; H, 5.47; F, 4.13; N, 6.08.

分析値 (%) : C, 70.47; H, 5.32; F, 4.01; N, 5.93.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (6H, d, J=6.3 Hz), 4.19 (2H, s), 4.29 (1H, m), 5.79 (1H, brd), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.67 (1H, m), 8.80 (1H, m).

化合物 I-223

5 融点: 150 - 151 °C 再結晶溶媒: メタノール-イソプロピルエーテル

元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 (%): C, 74.34; H, 5.38; F, 4.05; N, 5.98.

分析値 (%): C, 74.07; H, 5.25; F, 4.01; N, 5.87.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12 (1H, m), 1.29 (1H, m), 1.58 (4H, m), 3.08 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.18 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.87 (1H, m), 8.90 (1H, m).

化合物 I-224

融点: 178 - 180 °C 再結晶溶媒: メタノール

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

15 計算値 (%): C, 70.73; H, 5.06; F, 4.14; N, 6.11.

分析値 (%): C, 70.46; H, 4.89; F, 4.04; N, 6.03.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.34 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.19 (2H, s), 6.33 (1H, brt), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.79 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.73 (1H, m), 8.81 (1H, m).

20 化合物 I-225

融点: 164 - 165 °C 再結晶溶媒: メタノール

元素分析: C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 (%): C, 75.90; H, 4.73; F, 3.87; N, 5.71.

分析値 (%): C, 75.54; H, 4.56; F, 3.82; N, 5.63.

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.19 (2H, s), 4.65 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.26 (1H, brt), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.33 (5H, m), 7.52 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.78 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.81 (1H, m).

## 化合物 I-226

融点 : 103 - 104 °C 再結晶溶媒 : メタノール

元素分析 :  $C_{30}H_{21}FN_2O_3$  として

計算値 (%) : C, 75.62; H, 4.44; F, 3.99; N, 5.88.

5 分析値 (%) : C, 75.23; H, 4.24; F, 4.02; N, 5.78.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.16 (2H, s), 6.99 (2H, m), 7.18 (3H, m), 7.40 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.63 (3H, m), 7.79 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 8.00 (1H, s), 8.77 (1H, m), 8.79 (1H, m).

## 化合物 I-227

10 融点 : 79 - 81 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.81 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.02 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.76 (2H, m), 7.93 (1H, m), 8.86 (1H, m), 12.73 (1H, brs).

## 化合物 I-228

15 融点 : 174 - 175 °C 再結晶溶媒 : メタノール-クロロホルム

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.90 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.80 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.84 (1H, m), 9.30 (1H, m).

## 化合物 I-229

20 融点 : 243 - 245 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 7.43 (1H, brs), 7.83 (1H, s), 7.85-7.90 (2H, m), 8.01 (1H, brs), 8.84 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.89 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

## 化合物 I-230

25 融点 : 156 - 158 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 2.79 (3H, d,  $J=4.5$  Hz), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 7.75 (1H, s), 7.84-7.89 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J=4.5$  Hz),

8.76 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.89 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.11(1H, brs).

元素分析 :  $C_{25}H_{18}F_2N_2O_3$  として

計算値 (%) : C, 69.44; H, 4.20; F, 8.79; N, 6.48.

分析値 (%) : C, 69.14; H, 4.09; F, 8.53; N, 6.43.

5 化合物 I-231

融点 : 152 - 153 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 1.12 (3H, t, J=2.1 Hz), 3.29 (2H, m), 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.85-7.90 (2H, m), 8.52 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.80(1H, brs).

10 元素分析 :  $C_{28}H_{20}F_2N_2O_3$  として

計算値 (%) : C, 69.95; H, 4.52; F, 8.51; N, 6.27.

分析値 (%) : C, 69.65; H, 4.48; F, 8.25; N, 6.15.

化合物 I-232

融点 : 167 - 169 °C 再結晶溶媒 : エタノール

15 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.26(6H, d, J=6.7Hz), 4.19(2H, s), 4.27-4.34(1H, m), 5.87(1H, d, J=7.3Hz), 6.98-7.04(2H, m), 7.16-7.22(4H, m), 7.82(1H, s), 7.83-7.88(2H, m), 8.71 (1H, s), 8.77(1H, s).

化合物 I-233

融点 : 114 - 116 °C 再結晶溶媒 : メタノール-イソプロピルエーテル

20 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.12 (1H, m), 1.31 (1H, m), 1.59 (4H, m), 3.09 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.18 (2H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.17-7.23 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.79-7.84 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.88 (1H, d, J=1.8 Hz), 12.07(1H, brs).

化合物 I-234

25 融点 : 152 - 154 °C 再結晶溶媒 :

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.36(3H, s), 3.54-3.60(2H, m), 3.62-3.70(2H, m), 4.19(2H, s), 6.38-6.44(1H, m), 6.98-7.06(2H, m), 7.16-7.24(4H, m), 7.80-7.90(3H, m),

8.74-8.80(2H, m).

化合物 I-235

融点 : 172 - 173°C      再結晶溶媒 : イソプロパノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.19(2H, s), 4.66(2H, d, J=3.1Hz), 6.28-6.36(1H, m), 6.98-  
5 7.06(2H, m), 7.14-7.23(4H, m), 7.30-7.38(4H, m), 7.80-7.86(2H, m), 8.78-  
8.82(2H, m).

化合物 I-236

融点 : 95 - 98°C      再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.16(2H, s), 6.94-7.04(2H, m), 7.12-7.24(5H, m), 7.34-7.44(2H,  
10 m), 7.60-7.72(2H, m), 7.80-7.92(2H, m), 8.04(1H, s), 8.22(1H, brs), 8.54-  
8.90(2H, m).

化合物 I-237

融点 : 115 - 116 °C      再結晶溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  : 2.79 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.14-7.20 (2H,  
15 m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.85-7.89 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=2.1  
Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.84(1H, brs).

元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

計算値 (%) : C, 69.95; H, 4.52; F, 8.51; N, 6.27.

分析値 (%) : C, 69.71; H, 4.65; F, 7.97; N, 5.99.

20 化合物 I-238

融点 : 181 - 183 °C      再結晶溶媒 : メタノール

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.31-7.40  
(4H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.23 (1H,  
d, J=2.1 Hz).

25 化合物 I-239

融点 : 209 - 210 °C      再結晶溶媒 : メタノール-アセトン

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  : 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=4.0, 4.9



Hz), 7.33-7.38 (2H, m), 7.42 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.84 (1H, s), 7.99 (1H, brs), 8.10 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.86 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz).

化合物 I-240

- 5 融点 : 200 - 201 °C 再結晶溶媒 : メタノール-アセトン

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.06 (3H, d, J=4.9 Hz), 4.15 (2H, s), 6.37 (1H, brd, J=4.3 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J=0.9, 3.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.9, 4.9 Hz), 7.99 (1H, s), 8.72-8.73 (2H, m).

化合物 I-241

- 10 融点 : 174 - 175 °C 再結晶溶媒 : メタノール-イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 4.17 (2H, s), 6.18 (1H, brt), 6.97-7.03 (2H, m), 7.17-7.21 (3H, m), 7.73 (1H, dd, J=1.1, 3.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.6, 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 8.72-8.75 (2H, m).

化合物 I-242

- 15 融点 : 202 - 204 °C 再結晶溶媒 : メタノール-アセトン

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.17 (2H, s), 4.68 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.45 (1H, brt), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.31-7.37 (5H, m), 7.73 (1H, dd, J=0.9, 3.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.2, 4.9 Hz), 8.06 (1H, s), 8.76-8.77 (2H, m).

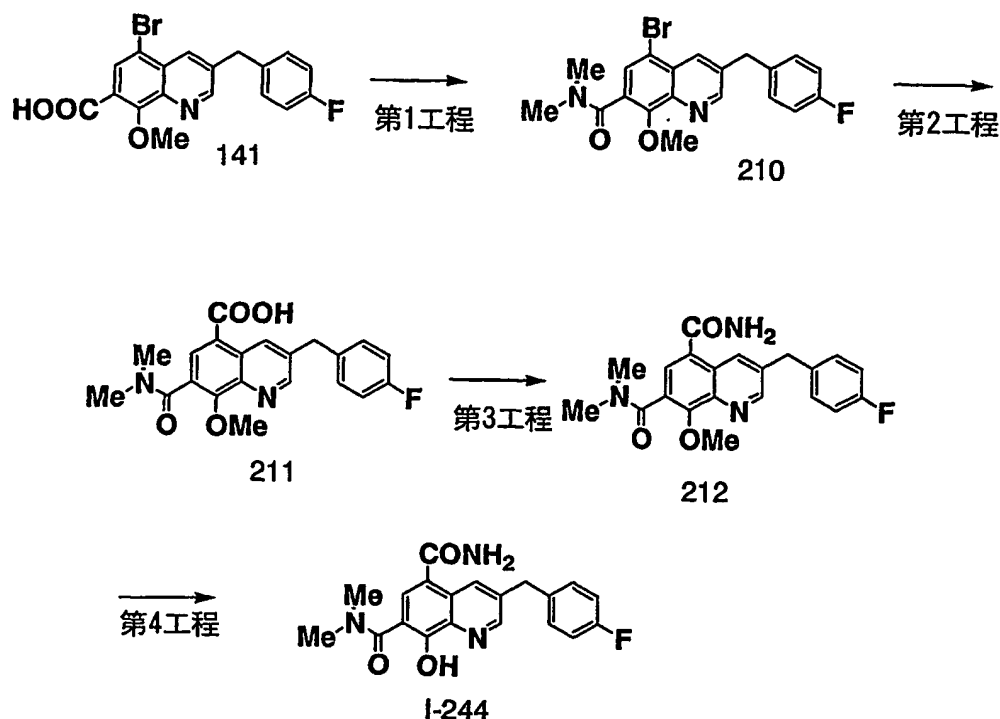
化合物 I-243

- 20 融点 : 158 - 160 °C 再結晶溶媒 : メタノール-イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.85 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.15-7.22 (3H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.94-7.95 (1H, m), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz).

- 25 実施例 65

化合物 I-244



#### 第 1 工程

実施例 63 の第 1 工程によって得られた化合物 141(1.52 g, 3.90 mmol)および  
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (52.6 mg, 0.39 mmol) の DMF (15 ml) 懸濁液  
 5 に室温で 2.0M ジメチルアミン THF 溶液(2.92 ml, 5.84 mmol)、1-エチル-3-(3-  
 ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (896.0 mg, 3.90 mmol) を順次  
 加え 60 分間攪拌した後、反応液に水(20ml)を滴下した。析出した結晶をろ取した  
 後、水で洗浄、乾燥し、化合物 210 (1.47g, 3.52 mmol) を白色結晶として収率  
 90.3%で得た。

#### 10 第 2 工程

第 1 工程によって得られた化合物 210(1.47 g, 3.52 mmol)を実施例 62 の第 7  
 工程に準じて反応を行い、化合物 211 (1.38g)を白色結晶として定量的に得た。

#### 第 3 工程

第 2 工程によって得られた化合物 211 (191.0 mg, 0.5 mmol)を実施例 62 の第 8  
 15 工程に準じて反応を行い、化合物 212 (165.0 mg, 0.43 mmol)を収率 86.0%得た。

#### 第 4 工程

第 3 工程によって得られた化合物 212(165.0 mg, 0.43 mmol)を実施例 45 の第 3 工程に準じて反応を行い、表題化合物 I-244 (82.5 mg, 0.25 mmol)を薄緑色結晶として収率 52.5%で得た。

融点 : 177 - 178 °C 再結晶溶媒 : エーテル

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.11(6H, s), 4.17(2H, s), 5.72(1H, brs), 6.29(1H, brs), 6.95-7.05(2H, m), 7.14-7.24(2H, m), 7.86(1H, s), 8.64-8.66(1H, m), 8.90-8.94(1H, m), 14.6(1H, brs).

実施例 62 及び実施例 65 の合成法に準じ、化合物 I-245~I-248 を合成した。



I-245 ~ I-248

I-245 : R1=NH <sub>2</sub>	R2=NMe(OMe)
I-246 : R1=OMe	R2=NMe(OMe)
I-247 : R1=NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	R2=NMe <sub>2</sub>
I-248 : R1=NMe <sub>2</sub>	R2=NMe <sub>2</sub>

10

化合物 I-245

融点 : 199 - 202 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.41(3H, s), 3.67(3H, s), 4.17(2H, s), 5.56-6.40(2H, m), 6.95-7.05(2H, m), 7.15-7.23(2H, m), 7.98(1H, s), 8.67-8.72(1H, m), 8.88-8.93(1H, m).

15

化合物 I-246

融点 : 99 - 102 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.43(3H, s), 3.67(3H, s), 3.94(3H, s), 4.20(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.15-7.25(2H, m), 8.58(1H, s), 8.70-8.78(1H, m), 9.30-9.35(1H, m).

20

化合物 I-247

融点 : 90 - 91 °C 再結晶溶媒 : メタノール-イソプロピルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.10(6H, s), 3.39(3H, s), 3.58(2H, t, J=4.8Hz), 3.68(2H, q, J=5.4Hz), 4.16(2H, s), 6.56(1H, brs), 7.00(2H, t-like, J=8.4Hz), 7.18(2H, dd,

$J=8.4\text{H}\&5.4\text{Hz}$ ), 7.77(1H, s), 8.64(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.83(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ).

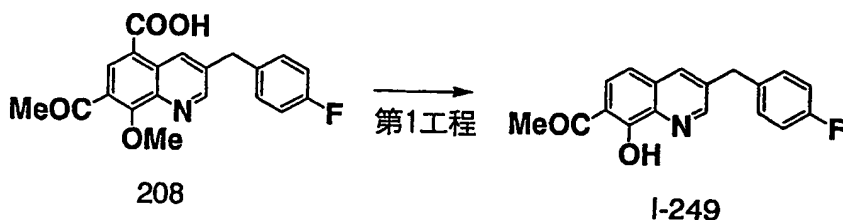
化合物 I-248

融点 : 160 - 161 °C 再結晶溶媒 : エーテル

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.90(3H, s), 3.10(6H, s), 3.20(3H, s), 4.15(2H, s), 7.01(2H, t-like,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.16(2H, dd,  $J=8.7\&5.4\text{Hz}$ ), 7.49(1H, s), 8.03(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.67(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

#### 実施例 66

化合物 I-249



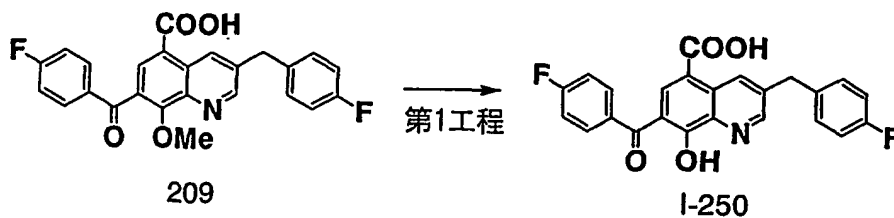
#### 第 1 工程

実施例 64 の第 3 工程によって得られた化合物 208 (87.0mg, 0.25 mmol)を実施例 45 の第 3 工程に準じて反応を行い、表題化合物 I-249 (43.2mg, 0.15 mmol)を灰色結晶として収率 59.4%で得た。

15 融点 : 134 - 136 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  : 2.73 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

#### 20 実施例 67



## 第 1 工程

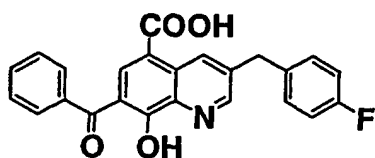
実施例 64 の第 1 工程から第 3 工程の合成法に準じて合成した化合物 209 (77.0mg, 0.178 mmol) を実施例 18 の第 6 工程に準じて反応を行い、表題化合物 I-250 (34.0 mg, 0.08 mmol) を黄色結晶として収率 46.0% で得た。

5 融点 : 255 - 256 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 4.28 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.85-7.89 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.90 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9.32 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

10 実施例 67 の合成法に準じ、化合物 I-251 を合成した。

化合物 I-251

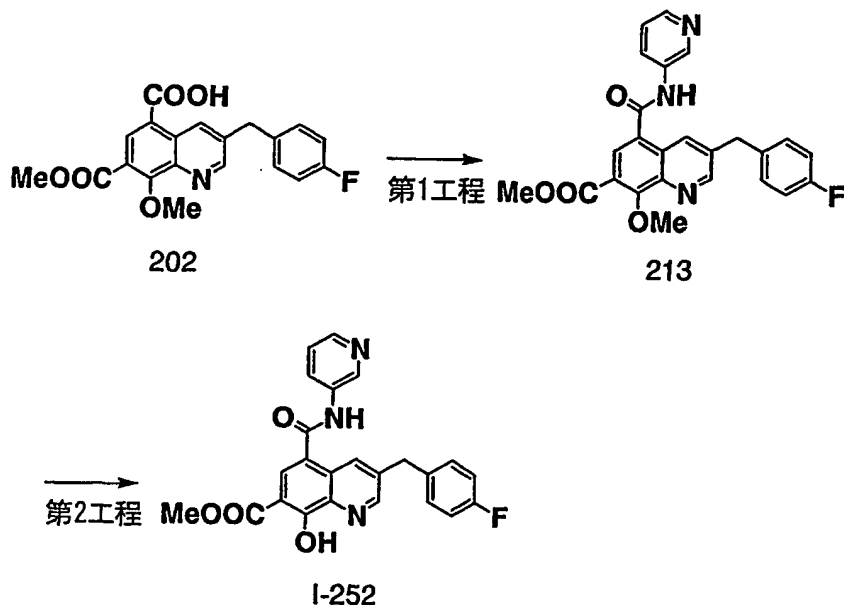


I-251

融点 : 220 - 223 °C 再結晶溶媒 : メタノール-クロロホルム

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.28 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.53 (2H, m),  
15 7.67 (1H, m), 7.79 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.92 (1H, m), 9.31 (1H, m).

実施例 68



## 第 1 工程

実施例 62 の第 7 工程で合成した化合物 202 (200mg, 0.542mmol) の塩化メチレン  
 (2ml) 溶液に室温下、オキサリルクロリド (0.9ml, 1.1mmol) および少量の DMF を加  
 え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、アセトニトリル (2ml) に溶解  
 した。次に、3-アミノピリジン (46mg, 0.49mmol) のアセトニトリル (1ml) 溶液に室  
 温下、ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (0.24ml, 0.97mmol) を加え、40-45℃  
 で 20 分間攪拌した。室温まで冷却後、上述の酸クロリドのアセトニトリル溶液を  
 加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、酢酸エチルで抽出し、飽  
 和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウ  
 ムで乾燥した。溶媒を減圧下留去する事によって得られた粗生成物を、エーテル-  
 酢酸エチルで結晶化、洗浄することにより、化合物 213 (60 mg, 0.13mmol) を灰色  
 結晶として 24% の収率で得た。

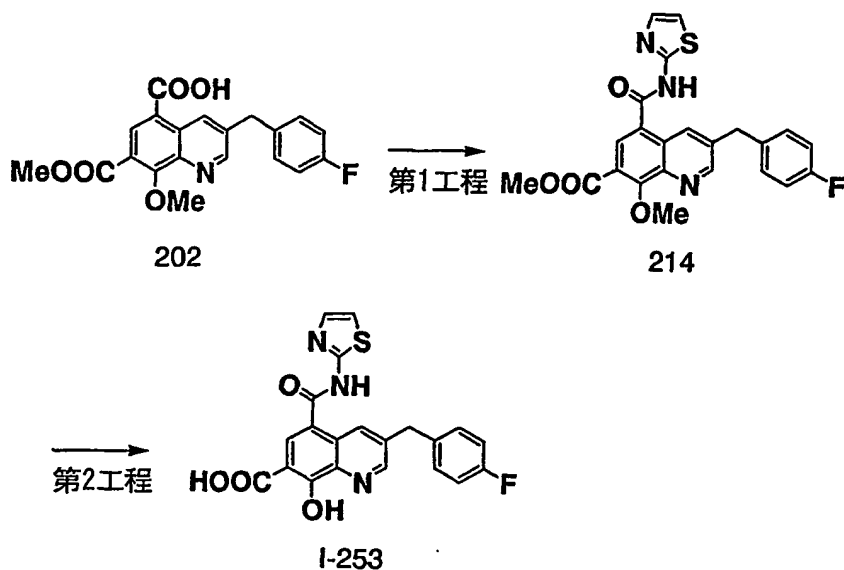
## 第 2 工程

第 1 工程で得られた化合物 213 (60mg, 0.13mmol) を実施例 45 の第 3 工程に準じ  
 て反応を行い、表題化合物 I-252 (40mg, 0.093mmol) を黄色結晶として収率 72% で  
 得た。

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.21 (3H, m), 7.33-7.41

(3H, m), 8.63(1H, s), 8.88 (1H, d, J=1.8Hz), 8.92 (1H, d, J=2.1Hz), 9.26 (1H, brs), 9.74 (1H, brs), 12.82 (1H, brs).

# 実施例 69



5

## 第 1 工程

実施例 62 の第 7 工程で合成した化合物 202 (200mg, 0.542mmol) を実施例 62 の第 8 工程に準じて反応を行い、化合物 214 (212mg, 0.470mmol) を灰色結晶として収率 86.7% で得た。

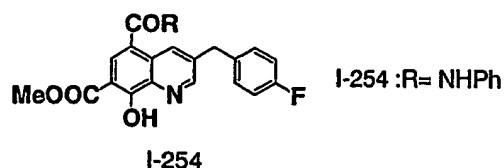
## 10 第 2 工程

第 1 工程で得られた化合物 214 (10mg, 0.022mmol) を実施例 68 の第 2 工程に準じて反応を行い、表題化合物 I-253 (5mg, 0.012mmol) を黄緑色結晶として収率 55% で得た。

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.33 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=3.3Hz),  
 15 7.36-7.41 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=3.3Hz), 8.56 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=1.8Hz),  
 9.30 (1H, d, J=1.8Hz), 12.73 (1H, brs).

# 実施例 70

実施例 62 の合成法に準じて反応し、化合物 I-254 を合成した。



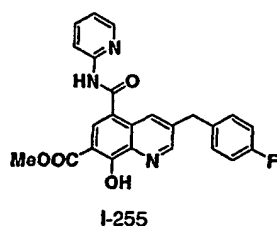
融点： 212 - 213 °C      再結晶溶媒： アセトン-アセトニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.01 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.96 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.10 -  
 5 7.26 (3H, m), 7.42 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.06 (1H, br.s),  
 8.13 (1H, s), 8.64 (1H, br.s), 8.78 (1H, br.s), 11.89 (1H, br.s).

#### 実施例 71

実施例 62 の合成法に準じて反応し、化合物 I-255 を合成した。

#### 10 化合物 I-255

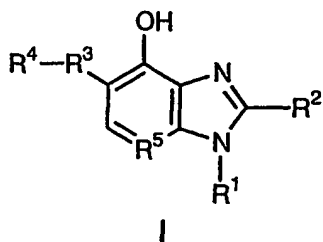


融点： 190 - 194 °C      再結晶溶媒： アセトン-アセトニトリル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.05 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.11 -  
 7.20 (3H, m), 7.79 - 7.86 (1H, m), 8.30 - 8.33 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.41  
 15 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.74 (1H, br.s), 8.79 (1H, d, J=2.1Hz), 8.87 (1H, d,  
 J=2.1Hz), 12.13 (1H, br.s).

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。

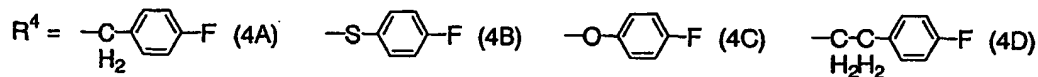
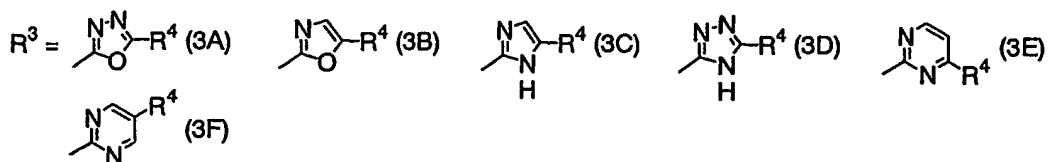




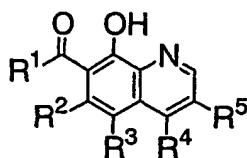
上記化合物 I の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

$R^1$  = H (1A), Me (1B), Et (1C), i-Pr (1D), i-Bu (1E)

$R^2$  = H (2A), Me (2B), Et (2C), n-Pr (2D), OMe (2E)



$R^5$  = N (5A), CH (5B), CMe (5C), CF (5D)



5

II

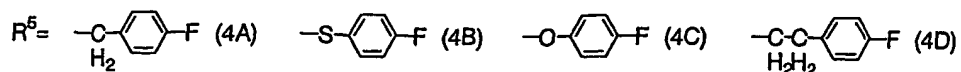
上記化合物 II の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

$R^1$  = OH (1A), OMe (1B), OEt (1C), Oi-Pr (1D), Et (1E)

$R^2$  = -CONH<sub>2</sub> (2A), -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> (2B), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> (2C), -CONHMe (2D), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe (2E)

$R^3$  = -CONH<sub>2</sub> (3A), -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> (3B), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> (3C), -CONHMe (3D), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe (3E), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (3F)

$R^4$  = -CONH<sub>2</sub> (4A), -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> (4B), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> (4C), -CONHMe (4D)



上記化合物 I 及び II の置換基の好ましい組合わせ ( $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ ) として表わす) としては、以下の組合わせが挙げられる。

- (1A,2A,3A,4A,5A),(1A,2A,3A,4A,5B),(1A,2A,3A,4A,5C),(1A,2A,3A,4A,5D),(1A,2A,3  
5 A,4B,5A),(1A,2A,3A,4B,5B),(1A,2A,3A,4B,5C),(1A,2A,3A,4B,5D),(1A,2A,3A,4C,5A),  
(1A,2A,3A,4C,5B),(1A,2A,3A,4C,5C),(1A,2A,3A,4C,5D),(1A,2A,3A,4D,5A),(1A,2A,3  
A,4D,5B),(1A,2A,3A,4D,5C),(1A,2A,3A,4D,5D),(1A,2A,3B,4A,5A),(1A,2A,3B,4A,5B),  
(1A,2A,3B,4A,5C),(1A,2A,3B,4A,5D),(1A,2A,3B,4B,5A),(1A,2A,3B,4B,5B),(1A,2A,3  
B,4B,5C),(1A,2A,3B,4B,5D),(1A,2A,3B,4C,5A),(1A,2A,3B,4C,5B),(1A,2A,3B,4C,5C),  
10 (1A,2A,3B,4C,5D),(1A,2A,3B,4D,5A),(1A,2A,3B,4D,5B),(1A,2A,3B,4D,5C),(1A,2A,3  
B,4D,5D),(1A,2A,3C,4A,5A),(1A,2A,3C,4A,5B),(1A,2A,3C,4A,5C),(1A,2A,3C,4A,5D),  
(1A,2A,3C,4B,5A),(1A,2A,3C,4B,5B),(1A,2A,3C,4B,5C),(1A,2A,3C,4B,5D),(1A,2A,3C,  
4C,5A),(1A,2A,3C,4C,5B),(1A,2A,3C,4C,5C),(1A,2A,3C,4C,5D),(1A,2A,3C,4D,5A),(1  
A,2A,3C,4D,5B),(1A,2A,3C,4D,5C),(1A,2A,3C,4D,5D),(1A,2A,3D,4A,5A),(1A,2A,3D,  
15 4A,5B),(1A,2A,3D,4A,5C),(1A,2A,3D,4A,5D),(1A,2A,3D,4B,5A),(1A,2A,3D,4B,5B),(1  
A,2A,3D,4B,5C),(1A,2A,3D,4B,5D),(1A,2A,3D,4C,5A),(1A,2A,3D,4C,5B),(1A,2A,3D,  
4C,5C),(1A,2A,3D,4C,5D),(1A,2A,3D,4D,5A),(1A,2A,3D,4D,5B),(1A,2A,3D,4D,5C),(1  
A,2A,3D,4D,5D),(1A,2A,3E,4A,5A),(1A,2A,3E,4A,5B),(1A,2A,3E,4A,5C),(1A,2A,3E,4  
A,5D),(1A,2A,3E,4B,5A),(1A,2A,3E,4B,5B),(1A,2A,3E,4B,5C),(1A,2A,3E,4B,5D),(1A,  
20 2A,3E,4C,5A),(1A,2A,3E,4C,5B),(1A,2A,3E,4C,5C),(1A,2A,3E,4C,5D),(1A,2A,3E,4D,  
5A),(1A,2A,3E,4D,5B),(1A,2A,3E,4D,5C),(1A,2A,3E,4D,5D),(1A,2A,3F,4A,5A),(1A,2  
A,3F,4A,5B),(1A,2A,3F,4A,5C),(1A,2A,3F,4A,5D),(1A,2A,3F,4B,5A),(1A,2A,3F,4B,5  
B),(1A,2A,3F,4B,5C),(1A,2A,3F,4B,5D),(1A,2A,3F,4C,5A),(1A,2A,3F,4C,5B),(1A,2A,  
3F,4C,5C),(1A,2A,3F,4C,5D),(1A,2A,3F,4D,5A),(1A,2A,3F,4D,5B),(1A,2A,3F,4D,5C),  
25 (1A,2A,3F,4D,5D),(1A,2B,3A,4A,5A),(1A,2B,3A,4A,5C),(1A,2B,3A,4A,5D),(1A,2B,3  
A,4B,5A),(1A,2B,3A,4B,5B),(1A,2B,3A,4B,5C),(1A,2B,3A,4B,5D),(1A,2B,3A,4C,5A),  
(1A,2B,3A,4C,5B),(1A,2B,3A,4C,5C),(1A,2B,3A,4C,5D),(1A,2B,3A,4D,5A),(1A,2B,3

A,4D,5B),(1A,2B,3A,4D,5C),(1A,2B,3A,4D,5D),(1A,2B,3B,4A,5A),(1A,2B,3B,4A,5C),  
 (1A,2B,3B,4A,5D),(1A,2B,3B,4B,5A),(1A,2B,3B,4B,5B),(1A,2B,3B,4B,5C),(1A,2B,3B,  
 4B,5D),(1A,2B,3B,4C,5A),(1A,2B,3B,4C,5B),(1A,2B,3B,4C,5C),(1A,2B,3B,4C,5D),(1  
 A,2B,3B,4D,5A),(1A,2B,3B,4D,5B),(1A,2B,3B,4D,5C),(1A,2B,3B,4D,5D),(1A,2B,3C,4  
 5 A,5A),(1A,2B,3C,4A,5B),(1A,2B,3C,4A,5C),(1A,2B,3C,4A,5D),(1A,2B,3C,4B,5A),(1A,  
 2B,3C,4B,5B),(1A,2B,3C,4B,5C),(1A,2B,3C,4B,5D),(1A,2B,3C,4C,5A),(1A,2B,3C,4C,  
 5B),(1A,2B,3C,4C,5C),(1A,2B,3C,4C,5D),(1A,2B,3C,4D,5A),(1A,2B,3C,4D,5B),(1A,2  
 B,3C,4D,5C),(1A,2B,3C,4D,5D),(1A,2B,3D,4A,5A),(1A,2B,3D,4A,5B),(1A,2B,3D,4A,  
 5C),(1A,2B,3D,4A,5D),(1A,2B,3D,4B,5A),(1A,2B,3D,4B,5B),(1A,2B,3D,4B,5C),(1A,2  
 10 B,3D,4B,5D),(1A,2B,3D,4C,5A),(1A,2B,3D,4C,5B),(1A,2B,3D,4C,5C),(1A,2B,3D,4C,5  
 D),(1A,2B,3D,4D,5A),(1A,2B,3D,4D,5B),(1A,2B,3D,4D,5C),(1A,2B,3D,4D,5D),(1A,2  
 B,3E,4A,5A),(1A,2B,3E,4A,5B),(1A,2B,3E,4A,5C),(1A,2B,3E,4A,5D),(1A,2B,3E,4B,5  
 A),(1A,2B,3E,4B,5B),(1A,2B,3E,4B,5C),(1A,2B,3E,4B,5D),(1A,2B,3E,4C,5A),(1A,2B,  
 3E,4C,5B),(1A,2B,3E,4C,5C),(1A,2B,3E,4C,5D),(1A,2B,3E,4D,5A),(1A,2B,3E,4D,5B),  
 15 (1A,2B,3E,4D,5C),(1A,2B,3E,4D,5D),(1A,2B,3F,4A,5A),(1A,2B,3F,4A,5B),(1A,2B,3F,  
 4A,5C),(1A,2B,3F,4A,5D),(1A,2B,3F,4B,5A),(1A,2B,3F,4B,5B),(1A,2B,3F,4B,5C),(1A,  
 2B,3F,4B,5D),(1A,2B,3F,4C,5A),(1A,2B,3F,4C,5B),(1A,2B,3F,4C,5C),(1A,2B,3F,4C,5  
 D),(1A,2B,3F,4D,5A),(1A,2B,3F,4D,5B),(1A,2B,3F,4D,5C),(1A,2B,3F,4D,5D),(1A,2C,  
 3A,4A,5A),(1A,2C,3A,4A,5B),(1A,2C,3A,4A,5C),(1A,2C,3A,4A,5D),(1A,2C,3A,4B,5A  
 20 ),(1A,2C,3A,4B,5B),(1A,2C,3A,4B,5C),(1A,2C,3A,4B,5D),(1A,2C,3A,4C,5A),(1A,2C,3  
 A,4C,5B),(1A,2C,3A,4C,5C),(1A,2C,3A,4C,5D),(1A,2C,3A,4D,5A),(1A,2C,3A,4D,5B),  
 (1A,2C,3A,4D,5C),(1A,2C,3A,4D,5D),(1A,2C,3B,4A,5A),(1A,2C,3B,4A,5B),(1A,2C,3  
 B,4A,5C),(1A,2C,3B,4A,5D),(1A,2C,3B,4B,5A),(1A,2C,3B,4B,5B),(1A,2C,3B,4B,5C),(  
 1A,2C,3B,4B,5D),(1A,2C,3B,4C,5A),(1A,2C,3B,4C,5B),(1A,2C,3B,4C,5C),(1A,2C,3B,  
 25 4C,5D),(1A,2C,3B,4D,5A),(1A,2C,3B,4D,5B),(1A,2C,3B,4D,5C),(1A,2C,3B,4D,5D),(1  
 A,2C,3C,4A,5A),(1A,2C,3C,4A,5B),(1A,2C,3C,4A,5C),(1A,2C,3C,4A,5D),(1A,2C,3C,4  
 B,5A),(1A,2C,3C,4B,5B),(1A,2C,3C,4B,5C),(1A,2C,3C,4B,5D),(1A,2C,3C,4C,5A),(1A,

2C,3C,4C,5B),(1A,2C,3C,4C,5C),(1A,2C,3C,4C,5D),(1A,2C,3C,4D,5A),(1A,2C,3C,4D,  
5B),(1A,2C,3C,4D,5C),(1A,2C,3C,4D,5D),(1A,2C,3D,4A,5A),(1A,2C,3D,4A,5B),(1A,2  
C,3D,4A,5C),(1A,2C,3D,4A,5D),(1A,2C,3D,4B,5A),(1A,2C,3D,4B,5B),(1A,2C,3D,4B,5  
C),(1A,2C,3D,4B,5D),(1A,2C,3D,4C,5A),(1A,2C,3D,4C,5B),(1A,2C,3D,4C,5C),(1A,2C,  
5 3D,4C,5D),(1A,2C,3D,4D,5A),(1A,2C,3D,4D,5B),(1A,2C,3D,4D,5C),(1A,2C,3D,4D,5D  
,(1A,2C,3E,4A,5A),(1A,2C,3E,4A,5B),(1A,2C,3E,4A,5C),(1A,2C,3E,4A,5D),(1A,2C,3  
E,4B,5A),(1A,2C,3E,4B,5B),(1A,2C,3E,4B,5C),(1A,2C,3E,4B,5D),(1A,2C,3E,4C,5A),(  
1A,2C,3E,4C,5B),(1A,2C,3E,4C,5C),(1A,2C,3E,4C,5D),(1A,2C,3E,4D,5A),(1A,2C,3E,4  
D,5B),(1A,2C,3E,4D,5C),(1A,2C,3E,4D,5D),(1A,2C,3F,4A,5A),(1A,2C,3F,4A,5B),(1A,  
10 2C,3F,4A,5C),(1A,2C,3F,4A,5D),(1A,2C,3F,4B,5A),(1A,2C,3F,4B,5B),(1A,2C,3F,4B,5  
C),(1A,2C,3F,4B,5D),(1A,2C,3F,4C,5A),(1A,2C,3F,4C,5B),(1A,2C,3F,4C,5C),(1A,2C,3  
F,4C,5D),(1A,2C,3F,4D,5A),(1A,2C,3F,4D,5B),(1A,2C,3F,4D,5C),(1A,2C,3F,4D,5D),(  
1A,2D,3A,4A,5A),(1A,2D,3A,4A,5B),(1A,2D,3A,4A,5C),(1A,2D,3A,4A,5D),(1A,2D,3  
A,4B,5A),(1A,2D,3A,4B,5B),(1A,2D,3A,4B,5C),(1A,2D,3A,4B,5D),(1A,2D,3A,4C,5A),  
15 (1A,2D,3A,4C,5B),(1A,2D,3A,4C,5C),(1A,2D,3A,4C,5D),(1A,2D,3A,4D,5A),(1A,2D,3  
A,4D,5B),(1A,2D,3A,4D,5C),(1A,2D,3A,4D,5D),(1A,2D,3B,4A,5A),(1A,2D,3B,4A,5B),  
(1A,2D,3B,4A,5C),(1A,2D,3B,4A,5D),(1A,2D,3B,4B,5A),(1A,2D,3B,4B,5B),(1A,2D,3  
B,4B,5C),(1A,2D,3B,4B,5D),(1A,2D,3B,4C,5A),(1A,2D,3B,4C,5B),(1A,2D,3B,4C,5C),  
(1A,2D,3B,4C,5D),(1A,2D,3B,4D,5A),(1A,2D,3B,4D,5B),(1A,2D,3B,4D,5C),(1A,2D,3  
20 B,4D,5D),(1A,2D,3C,4A,5A),(1A,2D,3C,4A,5B),(1A,2D,3C,4A,5C),(1A,2D,3C,4A,5D),  
(1A,2D,3C,4B,5A),(1A,2D,3C,4B,5B),(1A,2D,3C,4B,5C),(1A,2D,3C,4B,5D),(1A,2D,3C,  
4C,5A),(1A,2D,3C,4C,5B),(1A,2D,3C,4C,5C),(1A,2D,3C,4C,5D),(1A,2D,3C,4D,5A),(1  
A,2D,3C,4D,5B),(1A,2D,3C,4D,5C),(1A,2D,3C,4D,5D),(1A,2D,3D,4A,5A),(1A,2D,3D,  
4A,5B),(1A,2D,3D,4A,5C),(1A,2D,3D,4A,5D),(1A,2D,3D,4B,5A),(1A,2D,3D,4B,5B),(1  
25 A,2D,3D,4B,5C),(1A,2D,3D,4B,5D),(1A,2D,3D,4C,5A),(1A,2D,3D,4C,5B),(1A,2D,3D,  
4C,5C),(1A,2D,3D,4C,5D),(1A,2D,3D,4D,5A),(1A,2D,3D,4D,5B),(1A,2D,3D,4D,5C),(1  
A,2D,3D,4D,5D),(1A,2D,3E,4A,5A),(1A,2D,3E,4A,5B),(1A,2D,3E,4A,5C),(1A,2D,3E,4

A,5D),(1A,2D,3E,4B,5A),(1A,2D,3E,4B,5B),(1A,2D,3E,4B,5C),(1A,2D,3E,4B,5D),(1A,  
2D,3E,4C,5A),(1A,2D,3E,4C,5B),(1A,2D,3E,4C,5C),(1A,2D,3E,4C,5D),(1A,2D,3E,4D,  
5A),(1A,2D,3E,4D,5B),(1A,2D,3E,4D,5C),(1A,2D,3E,4D,5D),(1A,2D,3F,4A,5A),(1A,2  
D,3F,4A,5B),(1A,2D,3F,4A,5C),(1A,2D,3F,4A,5D),(1A,2D,3F,4B,5A),(1A,2D,3F,4B,5  
5 B),(1A,2D,3F,4B,5C),(1A,2D,3F,4B,5D),(1A,2D,3F,4C,5A),(1A,2D,3F,4C,5B),(1A,2D,  
3F,4C,5C),(1A,2D,3F,4C,5D),(1A,2D,3F,4D,5A),(1A,2D,3F,4D,5B),(1A,2D,3F,4D,5C),  
(1A,2D,3F,4D,5D),(1A,2E,3A,4A,5A),(1A,2E,3A,4A,5B),(1A,2E,3A,4A,5C),(1A,2E,3A,  
4A,5D),(1A,2E,3A,4B,5A),(1A,2E,3A,4B,5B),(1A,2E,3A,4B,5C),(1A,2E,3A,4B,5D),(1  
A,2E,3A,4C,5A),(1A,2E,3A,4C,5B),(1A,2E,3A,4C,5C),(1A,2E,3A,4C,5D),(1A,2E,3A,4  
10 D,5A),(1A,2E,3A,4D,5B),(1A,2E,3A,4D,5C),(1A,2E,3A,4D,5D),(1A,2E,3B,4A,5A),(1A,  
2E,3B,4A,5B),(1A,2E,3B,4A,5C),(1A,2E,3B,4A,5D),(1A,2E,3B,4B,5A),(1A,2E,3B,4B,  
5B),(1A,2E,3B,4B,5C),(1A,2E,3B,4B,5D),(1A,2E,3B,4C,5A),(1A,2E,3B,4C,5B),(1A,2E,  
3B,4C,5C),(1A,2E,3B,4C,5D),(1A,2E,3B,4D,5A),(1A,2E,3B,4D,5B),(1A,2E,3B,4D,5C),  
(1A,2E,3B,4D,5D),(1A,2E,3C,4A,5A),(1A,2E,3C,4A,5B),(1A,2E,3C,4A,5C),(1A,2E,3C,  
15 4A,5D),(1A,2E,3C,4B,5A),(1A,2E,3C,4B,5B),(1A,2E,3C,4B,5C),(1A,2E,3C,4B,5D),(1A,  
2E,3C,4C,5A),(1A,2E,3C,4C,5B),(1A,2E,3C,4C,5C),(1A,2E,3C,4C,5D),(1A,2E,3C,4D,5  
A),(1A,2E,3C,4D,5B),(1A,2E,3C,4D,5C),(1A,2E,3C,4D,5D),(1A,2E,3D,4A,5A),(1A,2E,  
3D,4A,5B),(1A,2E,3D,4A,5C),(1A,2E,3D,4A,5D),(1A,2E,3D,4B,5A),(1A,2E,3D,4B,5B),  
(1A,2E,3D,4B,5C),(1A,2E,3D,4B,5D),(1A,2E,3D,4C,5A),(1A,2E,3D,4C,5B),(1A,2E,3D,  
20 4C,5C),(1A,2E,3D,4C,5D),(1A,2E,3D,4D,5A),(1A,2E,3D,4D,5B),(1A,2E,3D,4D,5C),(1  
A,2E,3D,4D,5D),(1A,2E,3E,4A,5A),(1A,2E,3E,4A,5B),(1A,2E,3E,4A,5C),(1A,2E,3E,4  
A,5D),(1A,2E,3E,4B,5A),(1A,2E,3E,4B,5B),(1A,2E,3E,4B,5C),(1A,2E,3E,4B,5D),(1A,  
2E,3E,4C,5A),(1A,2E,3E,4C,5B),(1A,2E,3E,4C,5C),(1A,2E,3E,4C,5D),(1A,2E,3E,4D,5  
A),(1A,2E,3E,4D,5B),(1A,2E,3E,4D,5C),(1A,2E,3E,4D,5D),(1A,2E,3F,4A,5A),(1A,2E,  
25 3F,4A,5B),(1A,2E,3F,4A,5C),(1A,2E,3F,4A,5D),(1A,2E,3F,4B,5A),(1A,2E,3F,4B,5B),(  
1A,2E,3F,4B,5C),(1A,2E,3F,4B,5D),(1A,2E,3F,4C,5A),(1A,2E,3F,4C,5B),(1A,2E,3F,4  
C,5C),(1A,2E,3F,4C,5D),(1A,2E,3F,4D,5A),(1A,2E,3F,4D,5B),(1A,2E,3F,4D,5C),(1A,2

E,3F,4D,5D),(1B,2A,3A,4A,5A),(1B,2A,3A,4A,5B),(1B,2A,3A,4A,5C),(1B,2A,3A,4A,5  
D),(1B,2A,3A,4B,5A),(1B,2A,3A,4B,5B),(1B,2A,3A,4B,5C),(1B,2A,3A,4B,5D),(1B,2A,  
3A,4C,5A),(1B,2A,3A,4C,5B),(1B,2A,3A,4C,5C),(1B,2A,3A,4C,5D),(1B,2A,3A,4D,5A  
,(1B,2A,3A,4D,5B),(1B,2A,3A,4D,5C),(1B,2A,3A,4D,5D),(1B,2A,3B,4A,5A),(1B,2A,  
5 3B,4A,5B),(1B,2A,3B,4A,5C),(1B,2A,3B,4A,5D),(1B,2A,3B,4B,5A),(1B,2A,3B,4B,5B),  
(1B,2A,3B,4B,5C),(1B,2A,3B,4B,5D),(1B,2A,3B,4C,5A),(1B,2A,3B,4C,5B),(1B,2A,3B,  
4C,5C),(1B,2A,3B,4C,5D),(1B,2A,3B,4D,5A),(1B,2A,3B,4D,5B),(1B,2A,3B,4D,5C),(1  
B,2A,3B,4D,5D),(1B,2A,3C,4A,5A),(1B,2A,3C,4A,5B),(1B,2A,3C,4A,5C),(1B,2A,3C,4  
A,5D),(1B,2A,3C,4B,5A),(1B,2A,3C,4B,5B),(1B,2A,3C,4B,5C),(1B,2A,3C,4B,5D),(1B,  
10 2A,3C,4C,5A),(1B,2A,3C,4C,5B),(1B,2A,3C,4C,5C),(1B,2A,3C,4C,5D),(1B,2A,3C,4D,  
5A),(1B,2A,3C,4D,5B),(1B,2A,3C,4D,5C),(1B,2A,3C,4D,5D),(1B,2A,3D,4A,5A),(1B,2  
A,3D,4A,5B),(1B,2A,3D,4A,5C),(1B,2A,3D,4A,5D),(1B,2A,3D,4B,5A),(1B,2A,3D,4B,  
5B),(1B,2A,3D,4B,5C),(1B,2A,3D,4B,5D),(1B,2A,3D,4C,5A),(1B,2A,3D,4C,5B),(1B,2  
A,3D,4C,5C),(1B,2A,3D,4C,5D),(1B,2A,3D,4D,5A),(1B,2A,3D,4D,5B),(1B,2A,3D,4D,  
15 5C),(1B,2A,3D,4D,5D),(1B,2A,3E,4A,5A),(1B,2A,3E,4A,5B),(1B,2A,3E,4A,5C),(1B,2  
A,3E,4A,5D),(1B,2A,3E,4B,5A),(1B,2A,3E,4B,5B),(1B,2A,3E,4B,5C),(1B,2A,3E,4B,5  
D),(1B,2A,3E,4C,5A),(1B,2A,3E,4C,5B),(1B,2A,3E,4C,5C),(1B,2A,3E,4C,5D),(1B,2A,  
3E,4D,5A),(1B,2A,3E,4D,5B),(1B,2A,3E,4D,5C),(1B,2A,3E,4D,5D),(1B,2A,3F,4A,5A),  
(1B,2A,3F,4A,5B),(1B,2A,3F,4A,5C),(1B,2A,3F,4A,5D),(1B,2A,3F,4B,5A),(1B,2A,3F,  
20 4B,5B),(1B,2A,3F,4B,5C),(1B,2A,3F,4B,5D),(1B,2A,3F,4C,5A),(1B,2A,3F,4C,5B),(1B,  
2A,3F,4C,5C),(1B,2A,3F,4C,5D),(1B,2A,3F,4D,5A),(1B,2A,3F,4D,5B),(1B,2A,3F,4D,5  
C),(1B,2A,3F,4D,5D),(1B,2B,3A,4A,5B),(1B,2B,3A,4A,5C),(1B,2B,3A,4A,5D),(1B,2B,  
3A,4B,5A),(1B,2B,3A,4B,5B),(1B,2B,3A,4B,5C),(1B,2B,3A,4B,5D),(1B,2B,3A,4C,5A),  
(1B,2B,3A,4C,5B),(1B,2B,3A,4C,5C),(1B,2B,3A,4C,5D),(1B,2B,3A,4D,5A),(1B,2B,3A,  
25 4D,5B),(1B,2B,3A,4D,5C),(1B,2B,3A,4D,5D),(1B,2B,3B,4A,5A),(1B,2B,3B,4A,5B),(1  
B,2B,3B,4A,5C),(1B,2B,3B,4A,5D),(1B,2B,3B,4B,5A),(1B,2B,3B,4B,5B),(1B,2B,3B,4  
B,5C),(1B,2B,3B,4B,5D),(1B,2B,3B,4C,5A),(1B,2B,3B,4C,5B),(1B,2B,3B,4C,5C),(1B,

2B,3B,4C,5D),(1B,2B,3B,4D,5A),(1B,2B,3B,4D,5B),(1B,2B,3B,4D,5C),(1B,2B,3B,4D,  
5D),(1B,2B,3C,4A,5A),(1B,2B,3C,4A,5B),(1B,2B,3C,4A,5C),(1B,2B,3C,4A,5D),(1B,2  
B,3C,4B,5A),(1B,2B,3C,4B,5B),(1B,2B,3C,4B,5C),(1B,2B,3C,4B,5D),(1B,2B,3C,4C,5  
A),(1B,2B,3C,4C,5B),(1B,2B,3C,4C,5C),(1B,2B,3C,4C,5D),(1B,2B,3C,4D,5A),(1B,2B,  
5 3C,4D,5B),(1B,2B,3C,4D,5C),(1B,2B,3C,4D,5D),(1B,2B,3D,4A,5A),(1B,2B,3D,4A,5B),  
(1B,2B,3D,4A,5C),(1B,2B,3D,4A,5D),(1B,2B,3D,4B,5A),(1B,2B,3D,4B,5B),(1B,2B,3D,  
4B,5C),(1B,2B,3D,4B,5D),(1B,2B,3D,4C,5A),(1B,2B,3D,4C,5B),(1B,2B,3D,4C,5C),(1  
B,2B,3D,4C,5D),(1B,2B,3D,4D,5A),(1B,2B,3D,4D,5B),(1B,2B,3D,4D,5C),(1B,2B,3D,4  
D,5D),(1B,2B,3E,4A,5A),(1B,2B,3E,4A,5B),(1B,2B,3E,4A,5C),(1B,2B,3E,4A,5D),(1B,  
10 2B,3E,4B,5A),(1B,2B,3E,4B,5B),(1B,2B,3E,4B,5C),(1B,2B,3E,4B,5D),(1B,2B,3E,4C,5  
A),(1B,2B,3E,4C,5B),(1B,2B,3E,4C,5C),(1B,2B,3E,4C,5D),(1B,2B,3E,4D,5A),(1B,2B,  
3E,4D,5B),(1B,2B,3E,4D,5C),(1B,2B,3E,4D,5D),(1B,2B,3F,4A,5A),(1B,2B,3F,4A,5B),  
(1B,2B,3F,4A,5C),(1B,2B,3F,4A,5D),(1B,2B,3F,4B,5A),(1B,2B,3F,4B,5B),(1B,2B,3F,4  
B,5C),(1B,2B,3F,4B,5D),(1B,2B,3F,4C,5A),(1B,2B,3F,4C,5B),(1B,2B,3F,4C,5C),(1B,2  
15 B,3F,4C,5D),(1B,2B,3F,4D,5A),(1B,2B,3F,4D,5B),(1B,2B,3F,4D,5C),(1B,2B,3F,4D,5D  
) , (1B,2C,3A,4A,5A),(1B,2C,3A,4A,5B),(1B,2C,3A,4A,5C),(1B,2C,3A,4A,5D),(1B,2C,3  
A,4B,5A),(1B,2C,3A,4B,5B),(1B,2C,3A,4B,5C),(1B,2C,3A,4B,5D),(1B,2C,3A,4C,5A),(  
1B,2C,3A,4C,5B),(1B,2C,3A,4C,5C),(1B,2C,3A,4C,5D),(1B,2C,3A,4D,5A),(1B,2C,3A,  
4D,5B),(1B,2C,3A,4D,5C),(1B,2C,3A,4D,5D),(1B,2C,3B,4A,5A),(1B,2C,3B,4A,5B),(1  
20 B,2C,3B,4A,5C),(1B,2C,3B,4A,5D),(1B,2C,3B,4B,5A),(1B,2C,3B,4B,5B),(1B,2C,3B,4  
B,5C),(1B,2C,3B,4B,5D),(1B,2C,3B,4C,5A),(1B,2C,3B,4C,5B),(1B,2C,3B,4C,5C),(1B,  
2C,3B,4C,5D),(1B,2C,3B,4D,5A),(1B,2C,3B,4D,5B),(1B,2C,3B,4D,5C),(1B,2C,3B,4D,  
5D),(1B,2C,3C,4A,5A),(1B,2C,3C,4A,5B),(1B,2C,3C,4A,5C),(1B,2C,3C,4A,5D),(1B,2  
C,3C,4B,5A),(1B,2C,3C,4B,5B),(1B,2C,3C,4B,5C),(1B,2C,3C,4B,5D),(1B,2C,3C,4C,5  
25 A),(1B,2C,3C,4C,5B),(1B,2C,3C,4C,5C),(1B,2C,3C,4C,5D),(1B,2C,3C,4D,5A),(1B,2C,  
3C,4D,5B),(1B,2C,3C,4D,5C),(1B,2C,3C,4D,5D),(1B,2C,3D,4A,5A),(1B,2C,3D,4A,5B),  
(1B,2C,3D,4A,5C),(1B,2C,3D,4A,5D),(1B,2C,3D,4B,5A),(1B,2C,3D,4B,5B),(1B,2C,3D,

4B,5C),(1B,2C,3D,4B,5D),(1B,2C,3D,4C,5A),(1B,2C,3D,4C,5B),(1B,2C,3D,4C,5C),(1  
 B,2C,3D,4C,5D),(1B,2C,3D,4D,5A),(1B,2C,3D,4D,5B),(1B,2C,3D,4D,5C),(1B,2C,3D,4  
 D,5D),(1B,2C,3E,4A,5A),(1B,2C,3E,4A,5B),(1B,2C,3E,4A,5C),(1B,2C,3E,4A,5D),(1B,  
 2C,3E,4B,5A),(1B,2C,3E,4B,5B),(1B,2C,3E,4B,5C),(1B,2C,3E,4B,5D),(1B,2C,3E,4C,5  
 5 A),(1B,2C,3E,4C,5B),(1B,2C,3E,4C,5C),(1B,2C,3E,4C,5D),(1B,2C,3E,4D,5A),(1B,2C,  
 3E,4D,5B),(1B,2C,3E,4D,5C),(1B,2C,3E,4D,5D),(1B,2C,3F,4A,5A),(1B,2C,3F,4A,5B),  
 (1B,2C,3F,4A,5C),(1B,2C,3F,4A,5D),(1B,2C,3F,4B,5A),(1B,2C,3F,4B,5B),(1B,2C,3F,4  
 B,5C),(1B,2C,3F,4B,5D),(1B,2C,3F,4C,5A),(1B,2C,3F,4C,5B),(1B,2C,3F,4C,5C),(1B,2  
 C,3F,4C,5D),(1B,2C,3F,4D,5A),(1B,2C,3F,4D,5B),(1B,2C,3F,4D,5C),(1B,2C,3F,4D,5D  
 10 ),(1B,2D,3A,4A,5A),(1B,2D,3A,4A,5B),(1B,2D,3A,4A,5C),(1B,2D,3A,4A,5D),(1B,2D,  
 3A,4B,5A),(1B,2D,3A,4B,5B),(1B,2D,3A,4B,5C),(1B,2D,3A,4B,5D),(1B,2D,3A,4C,5A),  
 (1B,2D,3A,4C,5B),(1B,2D,3A,4C,5C),(1B,2D,3A,4C,5D),(1B,2D,3A,4D,5A),(1B,2D,3  
 A,4D,5B),(1B,2D,3A,4D,5C),(1B,2D,3A,4D,5D),(1B,2D,3B,4A,5A),(1B,2D,3B,4A,5B),  
 (1B,2D,3B,4A,5C),(1B,2D,3B,4A,5D),(1B,2D,3B,4B,5A),(1B,2D,3B,4B,5B),(1B,2D,3B,  
 15 4B,5C),(1B,2D,3B,4B,5D),(1B,2D,3B,4C,5A),(1B,2D,3B,4C,5B),(1B,2D,3B,4C,5C),(1  
 B,2D,3B,4C,5D),(1B,2D,3B,4D,5A),(1B,2D,3B,4D,5B),(1B,2D,3B,4D,5C),(1B,2D,3B,4  
 D,5D),(1B,2D,3C,4A,5A),(1B,2D,3C,4A,5B),(1B,2D,3C,4A,5C),(1B,2D,3C,4A,5D),(1B,  
 2D,3C,4B,5A),(1B,2D,3C,4B,5B),(1B,2D,3C,4B,5C),(1B,2D,3C,4B,5D),(1B,2D,3C,4C,  
 5A),(1B,2D,3C,4C,5B),(1B,2D,3C,4C,5C),(1B,2D,3C,4C,5D),(1B,2D,3C,4D,5A),(1B,2  
 20 D,3C,4D,5B),(1B,2D,3C,4D,5C),(1B,2D,3C,4D,5D),(1B,2D,3D,4A,5A),(1B,2D,3D,4A,  
 5B),(1B,2D,3D,4A,5C),(1B,2D,3D,4A,5D),(1B,2D,3D,4B,5A),(1B,2D,3D,4B,5B),(1B,2  
 D,3D,4B,5C),(1B,2D,3D,4B,5D),(1B,2D,3D,4C,5A),(1B,2D,3D,4C,5B),(1B,2D,3D,4C,5  
 C),(1B,2D,3D,4C,5D),(1B,2D,3D,4D,5A),(1B,2D,3D,4D,5B),(1B,2D,3D,4D,5C),(1B,2D,  
 3D,4D,5D),(1B,2D,3E,4A,5A),(1B,2D,3E,4A,5B),(1B,2D,3E,4A,5C),(1B,2D,3E,4A,5D),  
 25 (1B,2D,3E,4B,5A),(1B,2D,3E,4B,5B),(1B,2D,3E,4B,5C),(1B,2D,3E,4B,5D),(1B,2D,3E,  
 4C,5A),(1B,2D,3E,4C,5B),(1B,2D,3E,4C,5C),(1B,2D,3E,4C,5D),(1B,2D,3E,4D,5A),(1B,  
 2D,3E,4D,5B),(1B,2D,3E,4D,5C),(1B,2D,3E,4D,5D),(1B,2D,3F,4A,5A),(1B,2D,3F,4A,



5B),(1B,2D,3F,4A,5C),(1B,2D,3F,4A,5D),(1B,2D,3F,4B,5A),(1B,2D,3F,4B,5B),(1B,2D,  
3F,4B,5C),(1B,2D,3F,4B,5D),(1B,2D,3F,4C,5A),(1B,2D,3F,4C,5B),(1B,2D,3F,4C,5C),(  
1B,2D,3F,4C,5D),(1B,2D,3F,4D,5A),(1B,2D,3F,4D,5B),(1B,2D,3F,4D,5C),(1B,2D,3F,4  
D,5D),(1B,2E,3A,4A,5A),(1B,2E,3A,4A,5B),(1B,2E,3A,4A,5C),(1B,2E,3A,4A,5D),(1B,  
5 2E,3A,4B,5A),(1B,2E,3A,4B,5B),(1B,2E,3A,4B,5C),(1B,2E,3A,4B,5D),(1B,2E,3A,4C,5  
A),(1B,2E,3A,4C,5B),(1B,2E,3A,4C,5C),(1B,2E,3A,4C,5D),(1B,2E,3A,4D,5A),(1B,2E,  
3A,4D,5B),(1B,2E,3A,4D,5C),(1B,2E,3A,4D,5D),(1B,2E,3B,4A,5A),(1B,2E,3B,4A,5B),  
(1B,2E,3B,4A,5C),(1B,2E,3B,4A,5D),(1B,2E,3B,4B,5A),(1B,2E,3B,4B,5B),(1B,2E,3B,  
4B,5C),(1B,2E,3B,4B,5D),(1B,2E,3B,4C,5A),(1B,2E,3B,4C,5B),(1B,2E,3B,4C,5C),(1B,  
10 2E,3B,4C,5D),(1B,2E,3B,4D,5A),(1B,2E,3B,4D,5B),(1B,2E,3B,4D,5C),(1B,2E,3B,4D,5  
D),(1B,2E,3C,4A,5A),(1B,2E,3C,4A,5B),(1B,2E,3C,4A,5C),(1B,2E,3C,4A,5D),(1B,2E,  
3C,4B,5A),(1B,2E,3C,4B,5B),(1B,2E,3C,4B,5C),(1B,2E,3C,4B,5D),(1B,2E,3C,4C,5A),(  
1B,2E,3C,4C,5B),(1B,2E,3C,4C,5C),(1B,2E,3C,4C,5D),(1B,2E,3C,4D,5A),(1B,2E,3C,4  
D,5B),(1B,2E,3C,4D,5C),(1B,2E,3C,4D,5D),(1B,2E,3D,4A,5A),(1B,2E,3D,4A,5B),(1B,  
15 2E,3D,4A,5C),(1B,2E,3D,4A,5D),(1B,2E,3D,4B,5A),(1B,2E,3D,4B,5B),(1B,2E,3D,4B,  
5C),(1B,2E,3D,4B,5D),(1B,2E,3D,4C,5A),(1B,2E,3D,4C,5B),(1B,2E,3D,4C,5C),(1B,2E,  
3D,4C,5D),(1B,2E,3D,4D,5A),(1B,2E,3D,4D,5B),(1B,2E,3D,4D,5C),(1B,2E,3D,4D,5D),  
(1B,2E,3E,4A,5A),(1B,2E,3E,4A,5B),(1B,2E,3E,4A,5C),(1B,2E,3E,4A,5D),(1B,2E,3E,4  
B,5A),(1B,2E,3E,4B,5B),(1B,2E,3E,4B,5C),(1B,2E,3E,4B,5D),(1B,2E,3E,4C,5A),(1B,2  
20 E,3E,4C,5B),(1B,2E,3E,4C,5C),(1B,2E,3E,4C,5D),(1B,2E,3E,4D,5A),(1B,2E,3E,4D,5B  
) ,(1B,2E,3E,4D,5C),(1B,2E,3E,4D,5D),(1B,2E,3F,4A,5A),(1B,2E,3F,4A,5B),(1B,2E,3F,  
4A,5C),(1B,2E,3F,4A,5D),(1B,2E,3F,4B,5A),(1B,2E,3F,4B,5B),(1B,2E,3F,4B,5C),(1B,  
2E,3F,4B,5D),(1B,2E,3F,4C,5A),(1B,2E,3F,4C,5B),(1B,2E,3F,4C,5C),(1B,2E,3F,4C,5D  
) ,(1B,2E,3F,4D,5A),(1B,2E,3F,4D,5B),(1B,2E,3F,4D,5C),(1B,2E,3F,4D,5D),(1C,2A,3A,  
25 4A,5A),(1C,2A,3A,4A,5B),(1C,2A,3A,4A,5C),(1C,2A,3A,4A,5D),(1C,2A,3A,4B,5A),(1  
C,2A,3A,4B,5B),(1C,2A,3A,4B,5C),(1C,2A,3A,4B,5D),(1C,2A,3A,4C,5A),(1C,2A,3A,4  
C,5B),(1C,2A,3A,4C,5C),(1C,2A,3A,4C,5D),(1C,2A,3A,4D,5A),(1C,2A,3A,4D,5B),(1C,

2A,3A,4D,5C),(1C,2A,3A,4D,5D),(1C,2A,3B,4A,5A),(1C,2A,3B,4A,5B),(1C,2A,3B,4A,  
5C),(1C,2A,3B,4A,5D),(1C,2A,3B,4B,5A),(1C,2A,3B,4B,5B),(1C,2A,3B,4B,5C),(1C,2  
A,3B,4B,5D),(1C,2A,3B,4C,5A),(1C,2A,3B,4C,5B),(1C,2A,3B,4C,5C),(1C,2A,3B,4C,5  
D),(1C,2A,3B,4D,5A),(1C,2A,3B,4D,5B),(1C,2A,3B,4D,5C),(1C,2A,3B,4D,5D),(1C,2A,  
5 3C,4A,5A),(1C,2A,3C,4A,5B),(1C,2A,3C,4A,5C),(1C,2A,3C,4A,5D),(1C,2A,3C,4B,5A),  
(1C,2A,3C,4B,5B),(1C,2A,3C,4B,5C),(1C,2A,3C,4B,5D),(1C,2A,3C,4C,5A),(1C,2A,3C,  
4C,5B),(1C,2A,3C,4C,5C),(1C,2A,3C,4C,5D),(1C,2A,3C,4D,5A),(1C,2A,3C,4D,5B),(1  
C,2A,3C,4D,5C),(1C,2A,3C,4D,5D),(1C,2A,3D,4A,5A),(1C,2A,3D,4A,5B),(1C,2A,3D,  
4A,5C),(1C,2A,3D,4A,5D),(1C,2A,3D,4B,5A),(1C,2A,3D,4B,5B),(1C,2A,3D,4B,5C),(1  
10 C,2A,3D,4B,5D),(1C,2A,3D,4C,5A),(1C,2A,3D,4C,5B),(1C,2A,3D,4C,5C),(1C,2A,3D,4  
C,5D),(1C,2A,3D,4D,5A),(1C,2A,3D,4D,5B),(1C,2A,3D,4D,5C),(1C,2A,3D,4D,5D),(1C,  
2A,3E,4A,5A),(1C,2A,3E,4A,5B),(1C,2A,3E,4A,5C),(1C,2A,3E,4A,5D),(1C,2A,3E,4B,  
5A),(1C,2A,3E,4B,5B),(1C,2A,3E,4B,5C),(1C,2A,3E,4B,5D),(1C,2A,3E,4C,5A),(1C,2A,  
3E,4C,5B),(1C,2A,3E,4C,5C),(1C,2A,3E,4C,5D),(1C,2A,3E,4D,5A),(1C,2A,3E,4D,5B),  
15 (1C,2A,3E,4D,5C),(1C,2A,3E,4D,5D),(1C,2A,3F,4A,5A),(1C,2A,3F,4A,5B),(1C,2A,3F,  
4A,5C),(1C,2A,3F,4A,5D),(1C,2A,3F,4B,5A),(1C,2A,3F,4B,5B),(1C,2A,3F,4B,5C),(1C,  
2A,3F,4B,5D),(1C,2A,3F,4C,5A),(1C,2A,3F,4C,5B),(1C,2A,3F,4C,5C),(1C,2A,3F,4C,5  
D),(1C,2A,3F,4D,5A),(1C,2A,3F,4D,5B),(1C,2A,3F,4D,5C),(1C,2A,3F,4D,5D),(1C,2B,  
3A,4A,5A),(1C,2B,3A,4A,5C),(1C,2B,3A,4A,5D),(1C,2B,3A,4B,5A),(1C,2B,3A,4B,5B),  
20 (1C,2B,3A,4B,5C),(1C,2B,3A,4B,5D),(1C,2B,3A,4C,5A),(1C,2B,3A,4C,5B),(1C,2B,3A,  
4C,5C),(1C,2B,3A,4C,5D),(1C,2B,3A,4D,5A),(1C,2B,3A,4D,5B),(1C,2B,3A,4D,5C),(1  
C,2B,3A,4D,5D),(1C,2B,3B,4A,5A),(1C,2B,3B,4A,5C),(1C,2B,3B,4A,5D),(1C,2B,3B,4  
B,5A),(1C,2B,3B,4B,5B),(1C,2B,3B,4B,5C),(1C,2B,3B,4B,5D),(1C,2B,3B,4C,5A),(1C,  
2B,3B,4C,5B),(1C,2B,3B,4C,5C),(1C,2B,3B,4C,5D),(1C,2B,3B,4D,5A),(1C,2B,3B,4D,  
25 5B),(1C,2B,3B,4D,5C),(1C,2B,3B,4D,5D),(1C,2B,3C,4A,5A),(1C,2B,3C,4A,5B),(1C,2  
B,3C,4A,5C),(1C,2B,3C,4A,5D),(1C,2B,3C,4B,5A),(1C,2B,3C,4B,5B),(1C,2B,3C,4B,5  
C),(1C,2B,3C,4B,5D),(1C,2B,3C,4C,5A),(1C,2B,3C,4C,5B),(1C,2B,3C,4C,5C),(1C,2B,

3C,4C,5D),(1C,2B,3C,4D,5A),(1C,2B,3C,4D,5B),(1C,2B,3C,4D,5C),(1C,2B,3C,4D,5D),  
(1C,2B,3D,4A,5A),(1C,2B,3D,4A,5B),(1C,2B,3D,4A,5C),(1C,2B,3D,4A,5D),(1C,2B,3D,  
4B,5A),(1C,2B,3D,4B,5B),(1C,2B,3D,4B,5C),(1C,2B,3D,4B,5D),(1C,2B,3D,4C,5A),(1  
C,2B,3D,4C,5B),(1C,2B,3D,4C,5C),(1C,2B,3D,4C,5D),(1C,2B,3D,4D,5A),(1C,2B,3D,4  
5 D,5B),(1C,2B,3D,4D,5C),(1C,2B,3D,4D,5D),(1C,2B,3E,4A,5A),(1C,2B,3E,4A,5B),(1C,  
2B,3E,4A,5C),(1C,2B,3E,4A,5D),(1C,2B,3E,4B,5A),(1C,2B,3E,4B,5B),(1C,2B,3E,4B,5  
C),(1C,2B,3E,4B,5D),(1C,2B,3E,4C,5A),(1C,2B,3E,4C,5B),(1C,2B,3E,4C,5C),(1C,2B,3  
E,4C,5D),(1C,2B,3E,4D,5A),(1C,2B,3E,4D,5B),(1C,2B,3E,4D,5C),(1C,2B,3E,4D,5D),(  
1C,2B,3F,4A,5A),(1C,2B,3F,4A,5B),(1C,2B,3F,4A,5C),(1C,2B,3F,4A,5D),(1C,2B,3F,4  
10 B,5A),(1C,2B,3F,4B,5B),(1C,2B,3F,4B,5C),(1C,2B,3F,4B,5D),(1C,2B,3F,4C,5A),(1C,2  
B,3F,4C,5B),(1C,2B,3F,4C,5C),(1C,2B,3F,4C,5D),(1C,2B,3F,4D,5A),(1C,2B,3F,4D,5B  
,(1C,2B,3F,4D,5C),(1C,2B,3F,4D,5D),(1C,2C,3A,4A,5A),(1C,2C,3A,4A,5B),(1C,2C,3  
A,4A,5C),(1C,2C,3A,4A,5D),(1C,2C,3A,4B,5A),(1C,2C,3A,4B,5B),(1C,2C,3A,4B,5C),(  
1C,2C,3A,4B,5D),(1C,2C,3A,4C,5A),(1C,2C,3A,4C,5B),(1C,2C,3A,4C,5C),(1C,2C,3A,  
15 4C,5D),(1C,2C,3A,4D,5A),(1C,2C,3A,4D,5B),(1C,2C,3A,4D,5C),(1C,2C,3A,4D,5D),(1  
C,2C,3B,4A,5A),(1C,2C,3B,4A,5B),(1C,2C,3B,4A,5C),(1C,2C,3B,4A,5D),(1C,2C,3B,4  
B,5A),(1C,2C,3B,4B,5B),(1C,2C,3B,4B,5C),(1C,2C,3B,4B,5D),(1C,2C,3B,4C,5A),(1C,  
2C,3B,4C,5B),(1C,2C,3B,4C,5C),(1C,2C,3B,4C,5D),(1C,2C,3B,4D,5A),(1C,2C,3B,4D,  
5B),(1C,2C,3B,4D,5C),(1C,2C,3B,4D,5D),(1C,2C,3C,4A,5A),(1C,2C,3C,4A,5B),(1C,2  
20 C,3C,4A,5C),(1C,2C,3C,4A,5D),(1C,2C,3C,4B,5A),(1C,2C,3C,4B,5B),(1C,2C,3C,4B,5  
C),(1C,2C,3C,4B,5D),(1C,2C,3C,4C,5A),(1C,2C,3C,4C,5B),(1C,2C,3C,4C,5C),(1C,2C,  
3C,4C,5D),(1C,2C,3C,4D,5A),(1C,2C,3C,4D,5B),(1C,2C,3C,4D,5C),(1C,2C,3C,4D,5D),  
(1C,2C,3D,4A,5A),(1C,2C,3D,4A,5B),(1C,2C,3D,4A,5C),(1C,2C,3D,4A,5D),(1C,2C,3D,  
4B,5A),(1C,2C,3D,4B,5B),(1C,2C,3D,4B,5C),(1C,2C,3D,4B,5D),(1C,2C,3D,4C,5A),(1  
25 C,2C,3D,4C,5B),(1C,2C,3D,4C,5C),(1C,2C,3D,4C,5D),(1C,2C,3D,4D,5A),(1C,2C,3D,4  
D,5B),(1C,2C,3D,4D,5C),(1C,2C,3D,4D,5D),(1C,2C,3E,4A,5A),(1C,2C,3E,4A,5B),(1C,  
2C,3E,4A,5C),(1C,2C,3E,4A,5D),(1C,2C,3E,4B,5A),(1C,2C,3E,4B,5B),(1C,2C,3E,4B,5

C),(1C,2C,3E,4B,5D),(1C,2C,3E,4C,5A),(1C,2C,3E,4C,5B),(1C,2C,3E,4C,5C),(1C,2C,3E,4C,5D),(1C,2C,3E,4D,5A),(1C,2C,3E,4D,5B),(1C,2C,3E,4D,5C),(1C,2C,3E,4D,5D),(1C,2C,3F,4A,5A),(1C,2C,3F,4A,5B),(1C,2C,3F,4A,5C),(1C,2C,3F,4A,5D),(1C,2C,3F,4B,5A),(1C,2C,3F,4B,5B),(1C,2C,3F,4B,5C),(1C,2C,3F,4B,5D),(1C,2C,3F,4C,5A),(1C,2C,3F,4C,5B),(1C,2C,3F,4C,5C),(1C,2C,3F,4C,5D),(1C,2C,3F,4D,5A),(1C,2C,3F,4D,5B),(1C,2C,3F,4D,5C),(1C,2C,3F,4D,5D),(1C,2D,3A,4A,5A),(1C,2D,3A,4A,5B),(1C,2D,3A,4A,5C),(1C,2D,3A,4A,5D),(1C,2D,3A,4B,5A),(1C,2D,3A,4B,5B),(1C,2D,3A,4B,5C),(1C,2D,3A,4B,5D),(1C,2D,3A,4C,5A),(1C,2D,3A,4C,5B),(1C,2D,3A,4C,5C),(1C,2D,3A,4C,5D),(1C,2D,3A,4D,5A),(1C,2D,3A,4D,5B),(1C,2D,3A,4D,5C),(1C,2D,3A,4D,5D),(1C,2D,3B,4A,5A),(1C,2D,3B,4A,5B),(1C,2D,3B,4A,5C),(1C,2D,3B,4A,5D),(1C,2D,3B,4B,5A),(1C,2D,3B,4B,5B),(1C,2D,3B,4B,5C),(1C,2D,3B,4B,5D),(1C,2D,3B,4C,5A),(1C,2D,3B,4C,5B),(1C,2D,3B,4C,5C),(1C,2D,3B,4C,5D),(1C,2D,3B,4D,5A),(1C,2D,3B,4D,5B),(1C,2D,3B,4D,5C),(1C,2D,3B,4D,5D),(1C,2D,3C,4A,5A),(1C,2D,3C,4A,5B),(1C,2D,3C,4A,5C),(1C,2D,3C,4A,5D),(1C,2D,3C,4B,5A),(1C,2D,3C,4B,5B),(1C,2D,3C,4B,5C),(1C,2D,3C,4B,5D),(1C,2D,3C,4C,5A),(1C,2D,3C,4C,5B),(1C,2D,3C,4C,5C),(1C,2D,3C,4C,5D),(1C,2D,3C,4D,5A),(1C,2D,3C,4D,5B),(1C,2D,3C,4D,5C),(1C,2D,3C,4D,5D),(1C,2D,3D,4A,5A),(1C,2D,3D,4A,5B),(1C,2D,3D,4A,5C),(1C,2D,3D,4A,5D),(1C,2D,3D,4B,5A),(1C,2D,3D,4B,5B),(1C,2D,3D,4B,5C),(1C,2D,3D,4B,5D),(1C,2D,3D,4C,5A),(1C,2D,3D,4C,5B),(1C,2D,3D,4C,5C),(1C,2D,3D,4C,5D),(1C,2D,3D,4D,5A),(1C,2D,3D,4D,5B),(1C,2D,3D,4D,5C),(1C,2D,3D,4D,5D),(1C,2D,3E,4A,5A),(1C,2D,3E,4A,5B),(1C,2D,3E,4A,5C),(1C,2D,3E,4A,5D),(1C,2D,3E,4B,5A),(1C,2D,3E,4B,5B),(1C,2D,3E,4B,5C),(1C,2D,3E,4B,5D),(1C,2D,3E,4C,5A),(1C,2D,3E,4C,5B),(1C,2D,3E,4C,5C),(1C,2D,3E,4C,5D),(1C,2D,3E,4D,5A),(1C,2D,3E,4D,5B),(1C,2D,3E,4D,5C),(1C,2D,3E,4D,5D),(1C,2D,3F,4A,5A),(1C,2D,3F,4A,5B),(1C,2D,3F,4A,5C),(1C,2D,3F,4A,5D),(1C,2D,3F,4B,5A),(1C,2D,3F,4B,5B),(1C,2D,3F,4B,5C),(1C,2D,3F,4B,5D),(1C,2D,3F,4C,5A),(1C,2D,3F,4C,5B),(1C,2D,3F,4C,5C),(1C,2D,3F,4C,5D),(1C,2D,3F,4D,5A),(1C,2D,3F,4D,5B),(1C,2D,3F,4D,5C),(1C,2D,3F,4D,5D),(1C,2E,3A,4A,5A),(1C,2E,3A,4A,5B),(1C,

2E,3A,4A,5C),(1C,2E,3A,4A,5D),(1C,2E,3A,4B,5A),(1C,2E,3A,4B,5B),(1C,2E,3A,4B,  
5C),(1C,2E,3A,4B,5D),(1C,2E,3A,4C,5A),(1C,2E,3A,4C,5B),(1C,2E,3A,4C,5C),(1C,2E,  
3A,4C,5D),(1C,2E,3A,4D,5A),(1C,2E,3A,4D,5B),(1C,2E,3A,4D,5C),(1C,2E,3A,4D,5D),  
(1C,2E,3B,4A,5A),(1C,2E,3B,4A,5B),(1C,2E,3B,4A,5C),(1C,2E,3B,4A,5D),(1C,2E,3B,  
5 4B,5A),(1C,2E,3B,4B,5B),(1C,2E,3B,4B,5C),(1C,2E,3B,4B,5D),(1C,2E,3B,4C,5A),(1C,  
2E,3B,4C,5B),(1C,2E,3B,4C,5C),(1C,2E,3B,4C,5D),(1C,2E,3B,4D,5A),(1C,2E,3B,4D,5  
B),(1C,2E,3B,4D,5C),(1C,2E,3B,4D,5D),(1C,2E,3C,4A,5A),(1C,2E,3C,4A,5B),(1C,2E,  
3C,4A,5C),(1C,2E,3C,4A,5D),(1C,2E,3C,4B,5A),(1C,2E,3C,4B,5B),(1C,2E,3C,4B,5C),  
(1C,2E,3C,4B,5D),(1C,2E,3C,4C,5A),(1C,2E,3C,4C,5B),(1C,2E,3C,4C,5C),(1C,2E,3C,  
10 4C,5D),(1C,2E,3C,4D,5A),(1C,2E,3C,4D,5B),(1C,2E,3C,4D,5C),(1C,2E,3C,4D,5D),(1C,  
2E,3D,4A,5A),(1C,2E,3D,4A,5B),(1C,2E,3D,4A,5C),(1C,2E,3D,4A,5D),(1C,2E,3D,4B,  
5A),(1C,2E,3D,4B,5B),(1C,2E,3D,4B,5C),(1C,2E,3D,4B,5D),(1C,2E,3D,4C,5A),(1C,2E,  
3D,4C,5B),(1C,2E,3D,4C,5C),(1C,2E,3D,4C,5D),(1C,2E,3D,4D,5A),(1C,2E,3D,4D,5B),  
(1C,2E,3D,4D,5C),(1C,2E,3D,4D,5D),(1C,2E,3E,4A,5A),(1C,2E,3E,4A,5B),(1C,2E,3E,  
15 4A,5C),(1C,2E,3E,4A,5D),(1C,2E,3E,4B,5A),(1C,2E,3E,4B,5B),(1C,2E,3E,4B,5C),(1C,  
2E,3E,4B,5D),(1C,2E,3E,4C,5A),(1C,2E,3E,4C,5B),(1C,2E,3E,4C,5C),(1C,2E,3E,4C,5  
D),(1C,2E,3E,4D,5A),(1C,2E,3E,4D,5B),(1C,2E,3E,4D,5C),(1C,2E,3E,4D,5D),(1C,2E,3  
F,4A,5A),(1C,2E,3F,4A,5B),(1C,2E,3F,4A,5C),(1C,2E,3F,4A,5D),(1C,2E,3F,4B,5A),(1  
C,2E,3F,4B,5B),(1C,2E,3F,4B,5C),(1C,2E,3F,4B,5D),(1C,2E,3F,4C,5A),(1C,2E,3F,4C,  
20 5B),(1C,2E,3F,4C,5C),(1C,2E,3F,4C,5D),(1C,2E,3F,4D,5A),(1C,2E,3F,4D,5B),(1C,2E,  
3F,4D,5C),(1C,2E,3F,4D,5D),(1D,2A,3A,4A,5A),(1D,2A,3A,4A,5B),(1D,2A,3A,4A,5C),  
(1D,2A,3A,4A,5D),(1D,2A,3A,4B,5A),(1D,2A,3A,4B,5B),(1D,2A,3A,4B,5C),(1D,2A,3  
A,4B,5D),(1D,2A,3A,4C,5A),(1D,2A,3A,4C,5B),(1D,2A,3A,4C,5C),(1D,2A,3A,4C,5D),  
(1D,2A,3A,4D,5A),(1D,2A,3A,4D,5B),(1D,2A,3A,4D,5C),(1D,2A,3A,4D,5D),(1D,2A,3  
25 B,4A,5A),(1D,2A,3B,4A,5B),(1D,2A,3B,4A,5C),(1D,2A,3B,4A,5D),(1D,2A,3B,4B,5A),  
(1D,2A,3B,4B,5B),(1D,2A,3B,4B,5C),(1D,2A,3B,4B,5D),(1D,2A,3B,4C,5A),(1D,2A,3B,  
4C,5B),(1D,2A,3B,4C,5C),(1D,2A,3B,4C,5D),(1D,2A,3B,4D,5A),(1D,2A,3B,4D,5B),(1

D,2A,3B,4D,5C),(1D,2A,3B,4D,5D),(1D,2A,3C,4A,5A),(1D,2A,3C,4A,5B),(1D,2A,3C,  
 4A,5C),(1D,2A,3C,4A,5D),(1D,2A,3C,4B,5A),(1D,2A,3C,4B,5B),(1D,2A,3C,4B,5C),(1  
 D,2A,3C,4B,5D),(1D,2A,3C,4C,5A),(1D,2A,3C,4C,5B),(1D,2A,3C,4C,5C),(1D,2A,3C,4  
 C,5D),(1D,2A,3C,4D,5A),(1D,2A,3C,4D,5B),(1D,2A,3C,4D,5C),(1D,2A,3C,4D,5D),(1  
 5 D,2A,3D,4A,5A),(1D,2A,3D,4A,5B),(1D,2A,3D,4A,5C),(1D,2A,3D,4A,5D),(1D,2A,3D,  
 4B,5A),(1D,2A,3D,4B,5B),(1D,2A,3D,4B,5C),(1D,2A,3D,4B,5D),(1D,2A,3D,4C,5A),(1  
 D,2A,3D,4C,5B),(1D,2A,3D,4C,5C),(1D,2A,3D,4C,5D),(1D,2A,3D,4D,5A),(1D,2A,3D,  
 4D,5B),(1D,2A,3D,4D,5C),(1D,2A,3D,4D,5D),(1D,2A,3E,4A,5A),(1D,2A,3E,4A,5B),(1  
 D,2A,3E,4A,5C),(1D,2A,3E,4A,5D),(1D,2A,3E,4B,5A),(1D,2A,3E,4B,5B),(1D,2A,3E,4  
 10 B,5C),(1D,2A,3E,4B,5D),(1D,2A,3E,4C,5A),(1D,2A,3E,4C,5B),(1D,2A,3E,4C,5C),(1D,  
 2A,3E,4C,5D),(1D,2A,3E,4D,5A),(1D,2A,3E,4D,5B),(1D,2A,3E,4D,5C),(1D,2A,3E,4D,  
 5D),(1D,2A,3F,4A,5A),(1D,2A,3F,4A,5B),(1D,2A,3F,4A,5C),(1D,2A,3F,4A,5D),(1D,2  
 A,3F,4B,5A),(1D,2A,3F,4B,5B),(1D,2A,3F,4B,5C),(1D,2A,3F,4B,5D),(1D,2A,3F,4C,5  
 A),(1D,2A,3F,4C,5B),(1D,2A,3F,4C,5C),(1D,2A,3F,4C,5D),(1D,2A,3F,4D,5A),(1D,2A,  
 15 3F,4D,5B),(1D,2A,3F,4D,5C),(1D,2A,3F,4D,5D),(1D,2B,3A,4A,5A),(1D,2B,3A,4A,5B),  
 (1D,2B,3A,4A,5C),(1D,2B,3A,4A,5D),(1D,2B,3A,4B,5A),(1D,2B,3A,4B,5B),(1D,2B,3  
 A,4B,5C),(1D,2B,3A,4B,5D),(1D,2B,3A,4C,5A),(1D,2B,3A,4C,5B),(1D,2B,3A,4C,5C),  
 (1D,2B,3A,4C,5D),(1D,2B,3A,4D,5A),(1D,2B,3A,4D,5B),(1D,2B,3A,4D,5C),(1D,2B,3  
 A,4D,5D),(1D,2B,3B,4A,5A),(1D,2B,3B,4A,5B),(1D,2B,3B,4A,5C),(1D,2B,3B,4A,5D),  
 20 (1D,2B,3B,4B,5A),(1D,2B,3B,4B,5B),(1D,2B,3B,4B,5C),(1D,2B,3B,4B,5D),(1D,2B,3B,  
 4C,5A),(1D,2B,3B,4C,5B),(1D,2B,3B,4C,5C),(1D,2B,3B,4C,5D),(1D,2B,3B,4D,5A),(1  
 D,2B,3B,4D,5B),(1D,2B,3B,4D,5C),(1D,2B,3B,4D,5D),(1D,2B,3C,4A,5A),(1D,2B,3C,4  
 A,5B),(1D,2B,3C,4A,5C),(1D,2B,3C,4A,5D),(1D,2B,3C,4B,5A),(1D,2B,3C,4B,5B),(1D,  
 2B,3C,4B,5C),(1D,2B,3C,4B,5D),(1D,2B,3C,4C,5A),(1D,2B,3C,4C,5B),(1D,2B,3C,4C,  
 25 5C),(1D,2B,3C,4C,5D),(1D,2B,3C,4D,5A),(1D,2B,3C,4D,5B),(1D,2B,3C,4D,5C),(1D,2  
 B,3C,4D,5D),(1D,2B,3D,4A,5A),(1D,2B,3D,4A,5B),(1D,2B,3D,4A,5C),(1D,2B,3D,4A,  
 5D),(1D,2B,3D,4B,5A),(1D,2B,3D,4B,5B),(1D,2B,3D,4B,5C),(1D,2B,3D,4B,5D),(1D,2

B,3D,4C,5A),(1D,2B,3D,4C,5B),(1D,2B,3D,4C,5C),(1D,2B,3D,4C,5D),(1D,2B,3D,4D,5  
 A),(1D,2B,3D,4D,5B),(1D,2B,3D,4D,5C),(1D,2B,3D,4D,5D),(1D,2B,3E,4A,5A),(1D,2B,  
 3E,4A,5B),(1D,2B,3E,4A,5C),(1D,2B,3E,4A,5D),(1D,2B,3E,4B,5A),(1D,2B,3E,4B,5B),  
 (1D,2B,3E,4B,5C),(1D,2B,3E,4B,5D),(1D,2B,3E,4C,5A),(1D,2B,3E,4C,5B),(1D,2B,3E,  
 4C,5C),(1D,2B,3E,4C,5D),(1D,2B,3E,4D,5A),(1D,2B,3E,4D,5B),(1D,2B,3E,4D,5C),(1  
 5 D,2B,3E,4D,5D),(1D,2B,3F,4A,5A),(1D,2B,3F,4A,5B),(1D,2B,3F,4A,5C),(1D,2B,3F,4  
 A,5D),(1D,2B,3F,4B,5A),(1D,2B,3F,4B,5B),(1D,2B,3F,4B,5C),(1D,2B,3F,4B,5D),(1D,  
 2B,3F,4C,5A),(1D,2B,3F,4C,5B),(1D,2B,3F,4C,5C),(1D,2B,3F,4C,5D),(1D,2B,3F,4D,5  
 A),(1D,2B,3F,4D,5B),(1D,2B,3F,4D,5C),(1D,2B,3F,4D,5D),(1D,2C,3A,4A,5A),(1D,2C,  
 10 3A,4A,5B),(1D,2C,3A,4A,5C),(1D,2C,3A,4A,5D),(1D,2C,3A,4B,5A),(1D,2C,3A,4B,5B  
 ),(1D,2C,3A,4B,5C),(1D,2C,3A,4B,5D),(1D,2C,3A,4C,5A),(1D,2C,3A,4C,5B),(1D,2C,3  
 A,4C,5C),(1D,2C,3A,4C,5D),(1D,2C,3A,4D,5A),(1D,2C,3A,4D,5B),(1D,2C,3A,4D,5C),  
 (1D,2C,3A,4D,5D),(1D,2C,3B,4A,5A),(1D,2C,3B,4A,5B),(1D,2C,3B,4A,5C),(1D,2C,3B,  
 4A,5D),(1D,2C,3B,4B,5A),(1D,2C,3B,4B,5B),(1D,2C,3B,4B,5C),(1D,2C,3B,4B,5D),(1  
 15 D,2C,3B,4C,5A),(1D,2C,3B,4C,5B),(1D,2C,3B,4C,5C),(1D,2C,3B,4C,5D),(1D,2C,3B,4  
 D,5A),(1D,2C,3B,4D,5B),(1D,2C,3B,4D,5C),(1D,2C,3B,4D,5D),(1D,2C,3C,4A,5A),(1D,  
 2C,3C,4A,5B),(1D,2C,3C,4A,5C),(1D,2C,3C,4A,5D),(1D,2C,3C,4B,5A),(1D,2C,3C,4B,  
 5B),(1D,2C,3C,4B,5C),(1D,2C,3C,4B,5D),(1D,2C,3C,4C,5A),(1D,2C,3C,4C,5B),(1D,2  
 C,3C,4C,5C),(1D,2C,3C,4C,5D),(1D,2C,3C,4D,5A),(1D,2C,3C,4D,5B),(1D,2C,3C,4D,5  
 20 C),(1D,2C,3C,4D,5D),(1D,2C,3D,4A,5A),(1D,2C,3D,4A,5B),(1D,2C,3D,4A,5C),(1D,2C,  
 3D,4A,5D),(1D,2C,3D,4B,5A),(1D,2C,3D,4B,5B),(1D,2C,3D,4B,5C),(1D,2C,3D,4B,5D  
 ),(1D,2C,3D,4C,5A),(1D,2C,3D,4C,5B),(1D,2C,3D,4C,5C),(1D,2C,3D,4C,5D),(1D,2C,3  
 D,4D,5A),(1D,2C,3D,4D,5B),(1D,2C,3D,4D,5C),(1D,2C,3D,4D,5D),(1D,2C,3E,4A,5A),  
 (1D,2C,3E,4A,5B),(1D,2C,3E,4A,5C),(1D,2C,3E,4A,5D),(1D,2C,3E,4B,5A),(1D,2C,3E,  
 25 4B,5B),(1D,2C,3E,4B,5C),(1D,2C,3E,4B,5D),(1D,2C,3E,4C,5A),(1D,2C,3E,4C,5B),(1D,  
 2C,3E,4C,5C),(1D,2C,3E,4C,5D),(1D,2C,3E,4D,5A),(1D,2C,3E,4D,5B),(1D,2C,3E,4D,  
 5C),(1D,2C,3E,4D,5D),(1D,2C,3F,4A,5A),(1D,2C,3F,4A,5B),(1D,2C,3F,4A,5C),(1D,2C,

3F,4A,5D),(1D,2C,3F,4B,5A),(1D,2C,3F,4B,5B),(1D,2C,3F,4B,5C),(1D,2C,3F,4B,5D),(  
 1D,2C,3F,4C,5A),(1D,2C,3F,4C,5B),(1D,2C,3F,4C,5C),(1D,2C,3F,4C,5D),(1D,2C,3F,4  
 D,5A),(1D,2C,3F,4D,5B),(1D,2C,3F,4D,5C),(1D,2C,3F,4D,5D),(1D,2D,3A,4A,5A),(1D,  
 2D,3A,4A,5B),(1D,2D,3A,4A,5C),(1D,2D,3A,4A,5D),(1D,2D,3A,4B,5A),(1D,2D,3A,4B,  
 5 5B),(1D,2D,3A,4B,5C),(1D,2D,3A,4B,5D),(1D,2D,3A,4C,5A),(1D,2D,3A,4C,5B),(1D,2  
 D,3A,4C,5C),(1D,2D,3A,4C,5D),(1D,2D,3A,4D,5A),(1D,2D,3A,4D,5B),(1D,2D,3A,4D,  
 5C),(1D,2D,3A,4D,5D),(1D,2D,3B,4A,5A),(1D,2D,3B,4A,5B),(1D,2D,3B,4A,5C),(1D,2  
 D,3B,4A,5D),(1D,2D,3B,4B,5A),(1D,2D,3B,4B,5B),(1D,2D,3B,4B,5C),(1D,2D,3B,4B,5  
 D),(1D,2D,3B,4C,5A),(1D,2D,3B,4C,5B),(1D,2D,3B,4C,5C),(1D,2D,3B,4C,5D),(1D,2D,  
 10 3B,4D,5A),(1D,2D,3B,4D,5B),(1D,2D,3B,4D,5C),(1D,2D,3B,4D,5D),(1D,2D,3C,4A,5A  
 ),(1D,2D,3C,4A,5B),(1D,2D,3C,4A,5C),(1D,2D,3C,4A,5D),(1D,2D,3C,4B,5A),(1D,2D,  
 3C,4B,5B),(1D,2D,3C,4B,5C),(1D,2D,3C,4B,5D),(1D,2D,3C,4C,5A),(1D,2D,3C,4C,5B),  
 (1D,2D,3C,4C,5C),(1D,2D,3C,4C,5D),(1D,2D,3C,4D,5A),(1D,2D,3C,4D,5B),(1D,2D,3  
 C,4D,5C),(1D,2D,3C,4D,5D),(1D,2D,3D,4A,5A),(1D,2D,3D,4A,5B),(1D,2D,3D,4A,5C),  
 15 (1D,2D,3D,4A,5D),(1D,2D,3D,4B,5A),(1D,2D,3D,4B,5B),(1D,2D,3D,4B,5C),(1D,2D,3  
 D,4B,5D),(1D,2D,3D,4C,5A),(1D,2D,3D,4C,5B),(1D,2D,3D,4C,5C),(1D,2D,3D,4C,5D),  
 (1D,2D,3D,4D,5A),(1D,2D,3D,4D,5B),(1D,2D,3D,4D,5C),(1D,2D,3D,4D,5D),(1D,2D,3  
 E,4A,5A),(1D,2D,3E,4A,5B),(1D,2D,3E,4A,5C),(1D,2D,3E,4A,5D),(1D,2D,3E,4B,5A),  
 (1D,2D,3E,4B,5B),(1D,2D,3E,4B,5C),(1D,2D,3E,4B,5D),(1D,2D,3E,4C,5A),(1D,2D,3E,  
 20 4C,5B),(1D,2D,3E,4C,5C),(1D,2D,3E,4C,5D),(1D,2D,3E,4D,5A),(1D,2D,3E,4D,5B),(1  
 D,2D,3E,4D,5C),(1D,2D,3E,4D,5D),(1D,2D,3F,4A,5A),(1D,2D,3F,4A,5B),(1D,2D,3F,4  
 A,5C),(1D,2D,3F,4A,5D),(1D,2D,3F,4B,5A),(1D,2D,3F,4B,5B),(1D,2D,3F,4B,5C),(1D,  
 2D,3F,4B,5D),(1D,2D,3F,4C,5A),(1D,2D,3F,4C,5B),(1D,2D,3F,4C,5C),(1D,2D,3F,4C,5  
 D),(1D,2D,3F,4D,5A),(1D,2D,3F,4D,5B),(1D,2D,3F,4D,5C),(1D,2D,3F,4D,5D),(1D,2E,  
 25 3A,4A,5A),(1D,2E,3A,4A,5B),(1D,2E,3A,4A,5C),(1D,2E,3A,4A,5D),(1D,2E,3A,4B,5A),  
 (1D,2E,3A,4B,5B),(1D,2E,3A,4B,5C),(1D,2E,3A,4B,5D),(1D,2E,3A,4C,5A),(1D,2E,3A,  
 4C,5B),(1D,2E,3A,4C,5C),(1D,2E,3A,4C,5D),(1D,2E,3A,4D,5A),(1D,2E,3A,4D,5B),(1





B),(1E,2A,3C,4C,5C),(1E,2A,3C,4C,5D),(1E,2A,3C,4D,5A),(1E,2A,3C,4D,5B),(1E,2A,  
 3C,4D,5C),(1E,2A,3C,4D,5D),(1E,2A,3D,4A,5A),(1E,2A,3D,4A,5B),(1E,2A,3D,4A,5C),  
 (1E,2A,3D,4A,5D),(1E,2A,3D,4B,5A),(1E,2A,3D,4B,5B),(1E,2A,3D,4B,5C),(1E,2A,3D,  
 4B,5D),(1E,2A,3D,4C,5A),(1E,2A,3D,4C,5B),(1E,2A,3D,4C,5C),(1E,2A,3D,4C,5D),(1  
 5 E,2A,3D,4D,5A),(1E,2A,3D,4D,5B),(1E,2A,3D,4D,5C),(1E,2A,3D,4D,5D),(1E,2A,3E,4  
 A,5A),(1E,2A,3E,4A,5B),(1E,2A,3E,4A,5C),(1E,2A,3E,4A,5D),(1E,2A,3E,4B,5A),(1E,  
 2A,3E,4B,5B),(1E,2A,3E,4B,5C),(1E,2A,3E,4B,5D),(1E,2A,3E,4C,5A),(1E,2A,3E,4C,5  
 B),(1E,2A,3E,4C,5C),(1E,2A,3E,4C,5D),(1E,2A,3E,4D,5A),(1E,2A,3E,4D,5B),(1E,2A,  
 3E,4D,5C),(1E,2A,3E,4D,5D),(1E,2A,3F,4A,5A),(1E,2A,3F,4A,5B),(1E,2A,3F,4A,5C),(  
 10 1E,2A,3F,4A,5D),(1E,2A,3F,4B,5A),(1E,2A,3F,4B,5B),(1E,2A,3F,4B,5C),(1E,2A,3F,4  
 B,5D),(1E,2A,3F,4C,5A),(1E,2A,3F,4C,5B),(1E,2A,3F,4C,5C),(1E,2A,3F,4C,5D),(1E,2  
 A,3F,4D,5A),(1E,2A,3F,4D,5B),(1E,2A,3F,4D,5C),(1E,2A,3F,4D,5D),(1E,2B,3A,4A,5  
 A),(1E,2B,3A,4A,5B),(1E,2B,3A,4A,5C),(1E,2B,3A,4A,5D),(1E,2B,3A,4B,5A),(1E,2B,  
 3A,4B,5B),(1E,2B,3A,4B,5C),(1E,2B,3A,4B,5D),(1E,2B,3A,4C,5A),(1E,2B,3A,4C,5B),  
 15 (1E,2B,3A,4C,5C),(1E,2B,3A,4C,5D),(1E,2B,3A,4D,5A),(1E,2B,3A,4D,5B),(1E,2B,3A,  
 4D,5C),(1E,2B,3A,4D,5D),(1E,2B,3B,4A,5A),(1E,2B,3B,4A,5B),(1E,2B,3B,4A,5C),(1E,  
 2B,3B,4A,5D),(1E,2B,3B,4B,5A),(1E,2B,3B,4B,5B),(1E,2B,3B,4B,5C),(1E,2B,3B,4B,5  
 D),(1E,2B,3B,4C,5A),(1E,2B,3B,4C,5B),(1E,2B,3B,4C,5C),(1E,2B,3B,4C,5D),(1E,2B,3  
 B,4D,5A),(1E,2B,3B,4D,5B),(1E,2B,3B,4D,5C),(1E,2B,3B,4D,5D),(1E,2B,3C,4A,5A),(  
 20 1E,2B,3C,4A,5B),(1E,2B,3C,4A,5C),(1E,2B,3C,4A,5D),(1E,2B,3C,4B,5A),(1E,2B,3C,4  
 B,5B),(1E,2B,3C,4B,5C),(1E,2B,3C,4B,5D),(1E,2B,3C,4C,5A),(1E,2B,3C,4C,5B),(1E,2  
 B,3C,4C,5C),(1E,2B,3C,4C,5D),(1E,2B,3C,4D,5A),(1E,2B,3C,4D,5B),(1E,2B,3C,4D,5  
 C),(1E,2B,3C,4D,5D),(1E,2B,3D,4A,5A),(1E,2B,3D,4A,5B),(1E,2B,3D,4A,5C),(1E,2B,  
 3D,4A,5D),(1E,2B,3D,4B,5A),(1E,2B,3D,4B,5B),(1E,2B,3D,4B,5C),(1E,2B,3D,4B,5D),  
 25 (1E,2B,3D,4C,5A),(1E,2B,3D,4C,5B),(1E,2B,3D,4C,5C),(1E,2B,3D,4C,5D),(1E,2B,3D,  
 4D,5A),(1E,2B,3D,4D,5B),(1E,2B,3D,4D,5C),(1E,2B,3D,4D,5D),(1E,2B,3E,4A,5A),(1E,  
 2B,3E,4A,5B),(1E,2B,3E,4A,5C),(1E,2B,3E,4A,5D),(1E,2B,3E,4B,5A),(1E,2B,3E,4B,5

B),(1E,2B,3E,4B,5C),(1E,2B,3E,4B,5D),(1E,2B,3E,4C,5A),(1E,2B,3E,4C,5B),(1E,2B,3  
 E,4C,5C),(1E,2B,3E,4C,5D),(1E,2B,3E,4D,5A),(1E,2B,3E,4D,5B),(1E,2B,3E,4D,5C),(1  
 E,2B,3E,4D,5D),(1E,2B,3F,4A,5A),(1E,2B,3F,4A,5B),(1E,2B,3F,4A,5C),(1E,2B,3F,4A,  
 5D),(1E,2B,3F,4B,5A),(1E,2B,3F,4B,5B),(1E,2B,3F,4B,5C),(1E,2B,3F,4B,5D),(1E,2B,  
 5 3F,4C,5A),(1E,2B,3F,4C,5B),(1E,2B,3F,4C,5C),(1E,2B,3F,4C,5D),(1E,2B,3F,4D,5A),(  
 1E,2B,3F,4D,5B),(1E,2B,3F,4D,5C),(1E,2B,3F,4D,5D),(1E,2C,3A,4A,5A),(1E,2C,3A,4  
 A,5B),(1E,2C,3A,4A,5C),(1E,2C,3A,4A,5D),(1E,2C,3A,4B,5A),(1E,2C,3A,4B,5B),(1E,  
 2C,3A,4B,5C),(1E,2C,3A,4B,5D),(1E,2C,3A,4C,5A),(1E,2C,3A,4C,5B),(1E,2C,3A,4C,5  
 C),(1E,2C,3A,4C,5D),(1E,2C,3A,4D,5A),(1E,2C,3A,4D,5B),(1E,2C,3A,4D,5C),(1E,2C,  
 10 3A,4D,5D),(1E,2C,3B,4A,5A),(1E,2C,3B,4A,5B),(1E,2C,3B,4A,5C),(1E,2C,3B,4A,5D),  
 (1E,2C,3B,4B,5A),(1E,2C,3B,4B,5B),(1E,2C,3B,4B,5C),(1E,2C,3B,4B,5D),(1E,2C,3B,  
 4C,5A),(1E,2C,3B,4C,5B),(1E,2C,3B,4C,5C),(1E,2C,3B,4C,5D),(1E,2C,3B,4D,5A),(1E,  
 2C,3B,4D,5B),(1E,2C,3B,4D,5C),(1E,2C,3B,4D,5D),(1E,2C,3C,4A,5A),(1E,2C,3C,4A,5  
 B),(1E,2C,3C,4A,5C),(1E,2C,3C,4A,5D),(1E,2C,3C,4B,5A),(1E,2C,3C,4B,5B),(1E,2C,3  
 15 C,4B,5C),(1E,2C,3C,4B,5D),(1E,2C,3C,4C,5A),(1E,2C,3C,4C,5B),(1E,2C,3C,4C,5C),(1  
 E,2C,3C,4C,5D),(1E,2C,3C,4D,5A),(1E,2C,3C,4D,5B),(1E,2C,3C,4D,5C),(1E,2C,3C,4  
 D,5D),(1E,2C,3D,4A,5A),(1E,2C,3D,4A,5B),(1E,2C,3D,4A,5C),(1E,2C,3D,4A,5D),(1E,  
 2C,3D,4B,5A),(1E,2C,3D,4B,5B),(1E,2C,3D,4B,5C),(1E,2C,3D,4B,5D),(1E,2C,3D,4C,5  
 A),(1E,2C,3D,4C,5B),(1E,2C,3D,4C,5C),(1E,2C,3D,4C,5D),(1E,2C,3D,4D,5A),(1E,2C,  
 20 3D,4D,5B),(1E,2C,3D,4D,5C),(1E,2C,3D,4D,5D),(1E,2C,3E,4A,5A),(1E,2C,3E,4A,5B),  
 (1E,2C,3E,4A,5C),(1E,2C,3E,4A,5D),(1E,2C,3E,4B,5A),(1E,2C,3E,4B,5B),(1E,2C,3E,4  
 B,5C),(1E,2C,3E,4B,5D),(1E,2C,3E,4C,5A),(1E,2C,3E,4C,5B),(1E,2C,3E,4C,5C),(1E,2  
 C,3E,4C,5D),(1E,2C,3E,4D,5A),(1E,2C,3E,4D,5B),(1E,2C,3E,4D,5C),(1E,2C,3E,4D,5D  
 ),(1E,2C,3F,4A,5A),(1E,2C,3F,4A,5B),(1E,2C,3F,4A,5C),(1E,2C,3F,4A,5D),(1E,2C,3F,  
 25 4B,5A),(1E,2C,3F,4B,5B),(1E,2C,3F,4B,5C),(1E,2C,3F,4B,5D),(1E,2C,3F,4C,5A),(1E,  
 2C,3F,4C,5B),(1E,2C,3F,4C,5C),(1E,2C,3F,4C,5D),(1E,2C,3F,4D,5A),(1E,2C,3F,4D,5B  
 ),(1E,2C,3F,4D,5C),(1E,2C,3F,4D,5D),(1E,2D,3A,4A,5A),(1E,2D,3A,4A,5B),(1E,2D,3

A,4A,5C),(1E,2D,3A,4A,5D),(1E,2D,3A,4B,5A),(1E,2D,3A,4B,5B),(1E,2D,3A,4B,5C),(  
 1E,2D,3A,4B,5D),(1E,2D,3A,4C,5A),(1E,2D,3A,4C,5B),(1E,2D,3A,4C,5C),(1E,2D,3A,  
 4C,5D),(1E,2D,3A,4D,5A),(1E,2D,3A,4D,5B),(1E,2D,3A,4D,5C),(1E,2D,3A,4D,5D),(1  
 E,2D,3B,4A,5A),(1E,2D,3B,4A,5B),(1E,2D,3B,4A,5C),(1E,2D,3B,4A,5D),(1E,2D,3B,4  
 5 B,5A),(1E,2D,3B,4B,5B),(1E,2D,3B,4B,5C),(1E,2D,3B,4B,5D),(1E,2D,3B,4C,5A),(1E,  
 2D,3B,4C,5B),(1E,2D,3B,4C,5C),(1E,2D,3B,4C,5D),(1E,2D,3B,4D,5A),(1E,2D,3B,4D,  
 5B),(1E,2D,3B,4D,5C),(1E,2D,3B,4D,5D),(1E,2D,3C,4A,5A),(1E,2D,3C,4A,5B),(1E,2  
 D,3C,4A,5C),(1E,2D,3C,4A,5D),(1E,2D,3C,4B,5A),(1E,2D,3C,4B,5B),(1E,2D,3C,4B,5  
 C),(1E,2D,3C,4B,5D),(1E,2D,3C,4C,5A),(1E,2D,3C,4C,5B),(1E,2D,3C,4C,5C),(1E,2D,  
 10 3C,4C,5D),(1E,2D,3C,4D,5A),(1E,2D,3C,4D,5B),(1E,2D,3C,4D,5C),(1E,2D,3C,4D,5D),  
 (1E,2D,3D,4A,5A),(1E,2D,3D,4A,5B),(1E,2D,3D,4A,5C),(1E,2D,3D,4A,5D),(1E,2D,3D,  
 4B,5A),(1E,2D,3D,4B,5B),(1E,2D,3D,4B,5C),(1E,2D,3D,4B,5D),(1E,2D,3D,4C,5A),(1  
 E,2D,3D,4C,5B),(1E,2D,3D,4C,5C),(1E,2D,3D,4C,5D),(1E,2D,3D,4D,5A),(1E,2D,3D,4  
 D,5B),(1E,2D,3D,4D,5C),(1E,2D,3D,4D,5D),(1E,2D,3E,4A,5A),(1E,2D,3E,4A,5B),(1E,  
 15 2D,3E,4A,5C),(1E,2D,3E,4A,5D),(1E,2D,3E,4B,5A),(1E,2D,3E,4B,5B),(1E,2D,3E,4B,5  
 C),(1E,2D,3E,4B,5D),(1E,2D,3E,4C,5A),(1E,2D,3E,4C,5B),(1E,2D,3E,4C,5C),(1E,2D,3  
 E,4C,5D),(1E,2D,3E,4D,5A),(1E,2D,3E,4D,5B),(1E,2D,3E,4D,5C),(1E,2D,3E,4D,5D),(  
 1E,2D,3F,4A,5A),(1E,2D,3F,4A,5B),(1E,2D,3F,4A,5C),(1E,2D,3F,4A,5D),(1E,2D,3F,4  
 B,5A),(1E,2D,3F,4B,5B),(1E,2D,3F,4B,5C),(1E,2D,3F,4B,5D),(1E,2D,3F,4C,5A),(1E,2  
 20 D,3F,4C,5B),(1E,2D,3F,4C,5C),(1E,2D,3F,4C,5D),(1E,2D,3F,4D,5A),(1E,2D,3F,4D,5B  
 ),(1E,2D,3F,4D,5C),(1E,2D,3F,4D,5D),(1E,2E,3A,4A,5A),(1E,2E,3A,4A,5B),(1E,2E,3A,  
 4A,5C),(1E,2E,3A,4A,5D),(1E,2E,3A,4B,5A),(1E,2E,3A,4B,5B),(1E,2E,3A,4B,5C),(1E,  
 2E,3A,4B,5D),(1E,2E,3A,4C,5A),(1E,2E,3A,4C,5B),(1E,2E,3A,4C,5C),(1E,2E,3A,4C,5  
 D),(1E,2E,3A,4D,5A),(1E,2E,3A,4D,5B),(1E,2E,3A,4D,5C),(1E,2E,3A,4D,5D),(1E,2E,  
 25 3B,4A,5A),(1E,2E,3B,4A,5B),(1E,2E,3B,4A,5C),(1E,2E,3B,4A,5D),(1E,2E,3B,4B,5A),(  
 1E,2E,3B,4B,5B),(1E,2E,3B,4B,5C),(1E,2E,3B,4B,5D),(1E,2E,3B,4C,5A),(1E,2E,3B,4  
 C,5B),(1E,2E,3B,4C,5C),(1E,2E,3B,4C,5D),(1E,2E,3B,4D,5A),(1E,2E,3B,4D,5B),(1E,2

E,3B,4D,5C),(1E,2E,3B,4D,5D),(1E,2E,3C,4A,5A),(1E,2E,3C,4A,5B),(1E,2E,3C,4A,5C  
 ),(1E,2E,3C,4A,5D),(1E,2E,3C,4B,5A),(1E,2E,3C,4B,5B),(1E,2E,3C,4B,5C),(1E,2E,3C,  
 4B,5D),(1E,2E,3C,4C,5A),(1E,2E,3C,4C,5B),(1E,2E,3C,4C,5C),(1E,2E,3C,4C,5D),(1E,  
 2E,3C,4D,5A),(1E,2E,3C,4D,5B),(1E,2E,3C,4D,5C),(1E,2E,3C,4D,5D),(1E,2E,3D,4A,5  
 5 A),(1E,2E,3D,4A,5B),(1E,2E,3D,4A,5C),(1E,2E,3D,4A,5D),(1E,2E,3D,4B,5A),(1E,2E,  
 3D,4B,5B),(1E,2E,3D,4B,5C),(1E,2E,3D,4B,5D),(1E,2E,3D,4C,5A),(1E,2E,3D,4C,5B),(  
 1E,2E,3D,4C,5C),(1E,2E,3D,4C,5D),(1E,2E,3D,4D,5A),(1E,2E,3D,4D,5B),(1E,2E,3D,4  
 D,5C),(1E,2E,3D,4D,5D),(1E,2E,3E,4A,5A),(1E,2E,3E,4A,5B),(1E,2E,3E,4A,5C),(1E,2  
 E,3E,4A,5D),(1E,2E,3E,4B,5A),(1E,2E,3E,4B,5B),(1E,2E,3E,4B,5C),(1E,2E,3E,4B,5D),  
 10 (1E,2E,3E,4C,5A),(1E,2E,3E,4C,5B),(1E,2E,3E,4C,5C),(1E,2E,3E,4C,5D),(1E,2E,3E,4  
 D,5A),(1E,2E,3E,4D,5B),(1E,2E,3E,4D,5C),(1E,2E,3E,4D,5D),(1E,2E,3F,4A,5A),(1E,2  
 E,3F,4A,5B),(1E,2E,3F,4A,5C),(1E,2E,3F,4A,5D),(1E,2E,3F,4B,5A),(1E,2E,3F,4B,5B),  
 (1E,2E,3F,4B,5C),(1E,2E,3F,4B,5D),(1E,2E,3F,4C,5A),(1E,2E,3F,4C,5B),(1E,2E,3F,4C,  
 5C),(1E,2E,3F,4C,5D),(1E,2E,3F,4D,5A),(1E,2E,3F,4D,5B),(1E,2E,3F,4D,5C),(1E,2E,3  
 15 F,4D,5D)

なお、 $(R^1, R^2, R^3, R^4, R^5) = (1A, 2A, 3A, 4A, 5A)$ は、 $R^1$ が1Aであり、 $R^2$ が2Aであ  
 り、 $R^3$ が3Aであり、 $R^4$ が4Aであり、 $R^5$ が5Aである化合物を表わす。他  
 の組み合わせも同様である。

## 20 試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べ  
 た。

### (1) DNA溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTEバッファ  
 25 ー液(組成：100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させること  
 により、基質DNA溶液 (2pmol/ $\mu$ l) およびターゲットDNA溶液 (5pmol/ $\mu$ l)を調製  
 した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリン

グさせてから用いた。

(基質 DNA 配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

5 (ターゲット DNA 配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 阻害率 (IC<sub>50</sub> 値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1M 炭酸バッファー液 (組成: 90mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10mM NaHCO<sub>3</sub>) に溶かし、濃度を 40μg/ml にした。この溶液、各 50μl をイムノプレート (NUNC 社製) のウェルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウェルをリン酸バッファー (組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.43mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.14mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) で 2 回洗浄後、1% スkimミルクを含むリン酸バッファー 300μl を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウェルをリン酸バッファーで 2 回洗浄後、基質 DNA 溶液 (2pmol/μl) 50 μl を加え、振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水で 1 回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウェルに、バッファー (組成: 150mM MOPS (pH7.2), 75mM MnCl<sub>2</sub>, 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 μl、ターゲット DNA (5pmol/μl) 1 μl および蒸留水 32 μl から調製した反応溶液 45 μl を加えた。さらに各ウェルに被検化合物の DMSO 溶液 6 μl を加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウェルには、DMSO 6 μl を加える。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9 μl を加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウェルには、希釈液 (組成: 20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea) 9 μl を加えた。

各プレートを 30 °C で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッ

- アーで2回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体（ヒツジ Fab フラグメント：ペーリンガー社製）を 100  $\mu$ l 加え、30  $^{\circ}$ C で 1 時間結合させた後、0.05 % Tween20 を含むリン酸バッファーで 2 回、リン酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー（組成：10mM パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社製), 5mM  $MgCl_2$ , 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を 150  $\mu$ l 加えて 30  $^{\circ}$ C で 2 時間反応させ、1 N NaOH 溶液 50  $\mu$ l を加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

- 10 C abs. : 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NC の吸光度

PC abs. : PC の吸光度

次に  $IC_{50}$  値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。

すなわち阻害率 50 % をはさむ 2 点の濃度において、 $x \mu g/ml$  の濃度で阻害率

- 15  $X \%$ 、 $y \mu g/ml$  の濃度で阻害率  $Y \%$  をそれぞれ示す時、 $IC_{50} (\mu g/ml) = x - \{(X - 50)(x - y) / (X - Y)\}$  となる。

阻害率 50 % に相当する化合物濃度 ( $IC_{50}$ ) を以下の表に示す。表中の化合物 No. は実施例の化合物 No. を示す。

(表 1)

化合物 No.	$IC_{50} (\mu g/ml)$
I-1	0.540
I-6	0.444
I-20	0.760
I-27	0.190
I-35	0.240
I-37	0.550
I-63	0.420
I-65	0.11
I-67	0.22

上記に示した化合物以外の本発明化合物も、上記同様、あるいはそれ以上のインテグラーゼ阻害活性を示した。

また、本発明化合物は、代謝に対する安定性が高く、優れたインテグラーゼ阻害剤である。

5

#### 製剤例

以下に示す製剤例 1～8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれ

10 らの溶媒和物を意味する。

#### (製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

		用量
		(mg / カプセル)
15	活性成分	250
	デンプン (乾燥)	200
	ステアリン酸マグネシウム	10
	合計	460 mg

#### (製剤例 2)

20 錠剤は下記の成分を用いて製造する：

		用量
		(mg / 錠剤)
	活性成分	250
	セルロース (微結晶)	400
25	二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
	ステアリン酸	5
	合計	665 mg



成分を混合し、圧縮して各重量 665 mg の錠剤にする。

(製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
5 活性成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	74.00
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、  
10 -30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ  
供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例 4)

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

	活性成分	60 mg
15	デンプン	45 mg
	微結晶性セルロース	35 mg
	ポリビニルピロリドン (水中 10% 溶液)	4 mg
	ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
20	滑石	1 mg
	合計	150 mg

活性成分、デンプン、およびセルロースは No. 45 メッシュ U. S. のふる  
いにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉  
末と混合し、ついで混合物を No. 14 メッシュ U. S. ふるいに通す。このよ  
うにして得た顆粒を 50℃で乾燥して No. 18 メッシュ U. S. ふるいに通す。  
25 あらかじめ No. 60 メッシュ U. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメ  
チルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合

した後、打錠機で圧縮して各重量 150 mg の錠剤を得る。

(製剤例 5)

活性成分 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

	活性成分	80 mg
5	デンプン	59 mg
	微結晶性セルロース	59 mg
	ステアリン酸マグネシウム	<u>2 mg</u>
	合計	200 mg

- 活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、  
 10 No. 45 メッシュ U. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに 200 mg ずつ充填する。

(製剤例 6)

活性成分 225 mg を含む坐剤は次のように製造する：

	活性成分	225 mg
15	飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000 mg</u>
	合計	2225 mg

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、  
 みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

20 (製剤例 7)

活性成分 50 mg を含む懸濁剤は次のように製造する：

	活性成分	50 mg
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
	シロップ	1.25 ml
25	安息香酸溶液	0.10 ml
	香料	q. v.
	色素	q. v.

精製水を加え合計

5 m l

- 活性成分を No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。
- 5

(製剤例 8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分

100 mg

飽和脂肪酸グリセリド

1000 ml

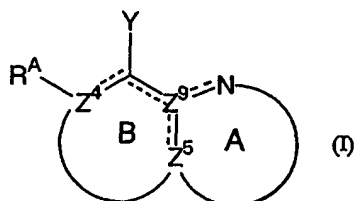
- 10 上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 ml の速度で患者に静脈内投与される。

産業上の利用可能性

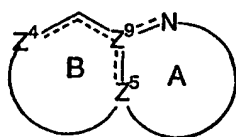
本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬等として、エイズ等の治療に有効である。

## 請求の範囲

1. 式 (I) :

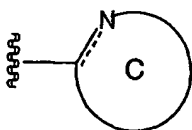


5 (式中、

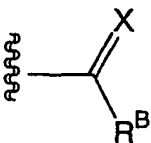


は縮合した含窒素複素環 (A 環は含窒素複素環 ; B 環は炭素環又は複素環 ; Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>及びZ<sup>9</sup>はそれぞれ独立して炭素原子又は窒素原子) ;

Y はヒドロキシ、メルカプト又はアミノ ;

10 R<sup>A</sup>は式 :

(式中、C 環は含窒素芳香族複素環) で示される基又は式 :



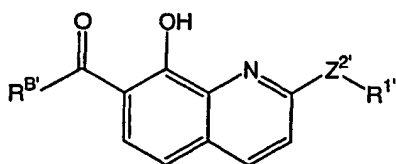
(式中、X は酸素原子、硫黄原子又は NH ; R<sup>B</sup> は水素又は置換基群 A から選択される基) で示される基であり ; かつ、

15 A 環、B 環又は R<sup>A</sup> の少なくとも一つが、式 : -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン ; Z<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアルキレン、

置換されていてもよいアルケニレン、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 又は $-\text{CO}-$ ； $\text{R}^2$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール； $\text{R}^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル）で示される基で置換され；さらに、  
 A環、B環又は $\text{R}^A$ が、上記式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^1$ （式中、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ 及び $\text{R}^1$ は前記と同意義）で示される基で置換されている位置以外の位置で1～6個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。なお、破線は結合の存在又は不存在を表わし、隣接する破線が共に結合の存在を表わす場合はない。

但し、

式：



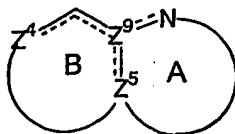
15

（式中、 $\text{R}^B$ はヒドロキシ又はアルコキシであり、 $\text{Z}^2$ はアルキレン又はアルケニレンであり、 $\text{R}^1$ は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである）で示される化合物、5-ベンジル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリン及び5-フェニル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリンを除く。  
 20 置換基群Aは、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、ア  
 25

ジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されてい  
てもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカ  
ルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されてい  
てもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよ  
5 いヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘ  
テロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい  
ヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていても  
よいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されて  
いてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置  
10 換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキ  
シアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されて  
いてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオア  
ルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテ  
ロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換さ  
15 れていてもよいヘテロアラルキルスルホニルからなる群。)で示される化合物、  
そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

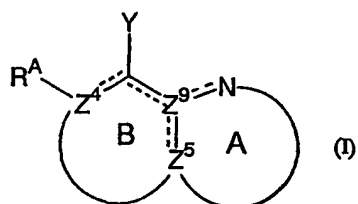
2.  $Z^9$ に隣接するA環上の窒素原子が、隣接する一方の原子と二重結合で  
結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている請求の範囲第1項記載の化  
合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20 3.

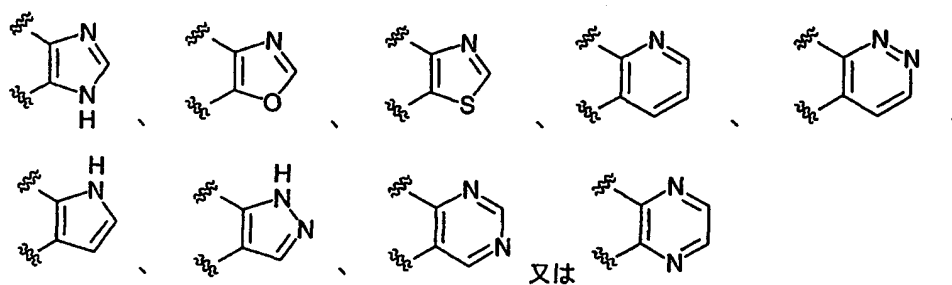


(式中、A環、B環、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 及び $Z^9$ は請求の範囲第1項と同意義)が縮合し  
た含窒素芳香族複素環である請求の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、  
それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

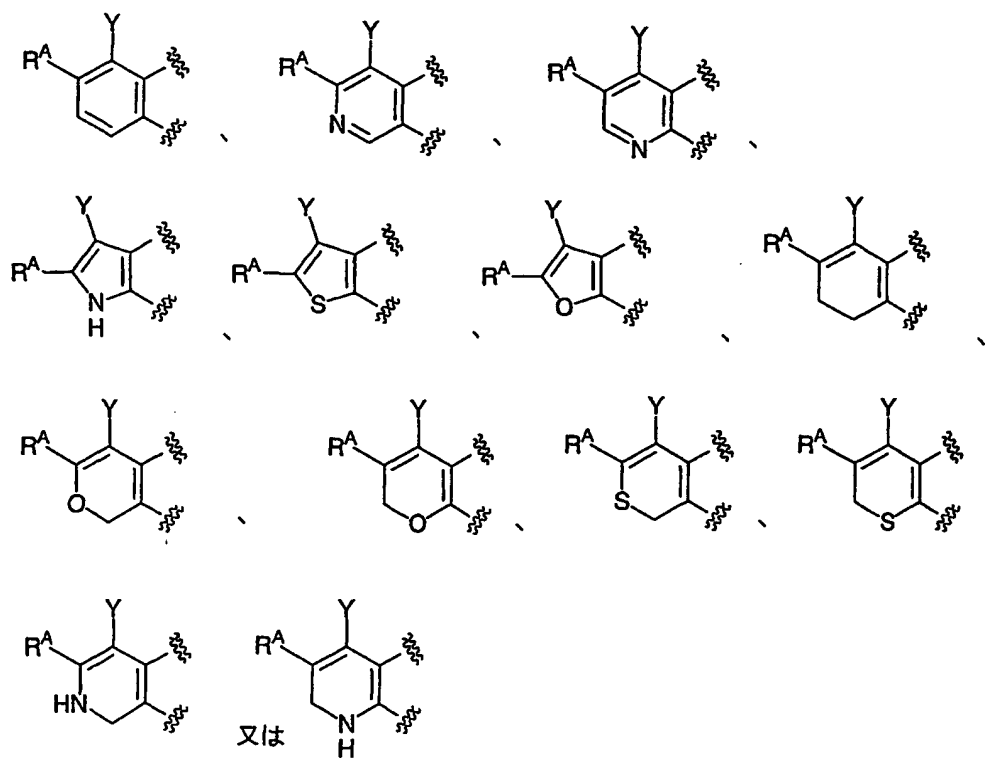
25 4.



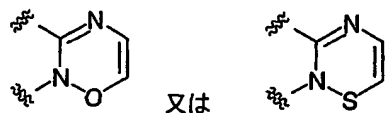
(式中、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、Y及び $R^A$ は請求の範囲第1項と同意義)のA環部分が式：



5 で示されるものであり、かつB環部分が式：

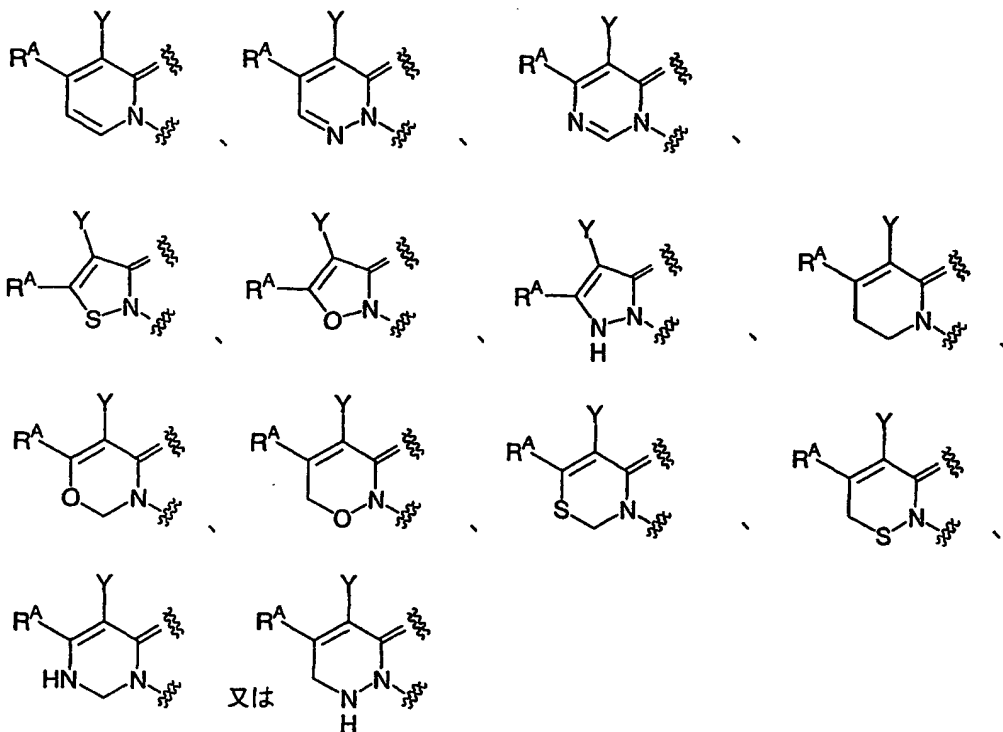


(式中、Y及び $R^A$ は請求の範囲第1項と同意義)で示されるものであるか、A環部分が式：



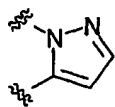
又は

で示されるものであり、かつB環部分が式：

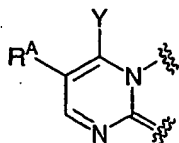


(式中、Y及びR<sup>A</sup>は請求の範囲第1項と同意義)で示されるものであるか、又は

5 A環部分が式：



であり、かつB環部分が式：

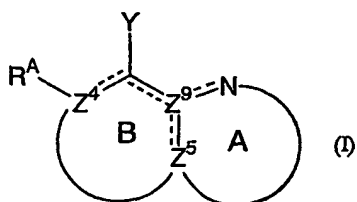


(式中、Y及びR<sup>A</sup>は請求の範囲第1項と同意義)で示されるものである請求の範

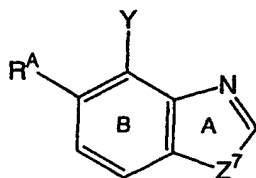


図第 1 項記載の化合物 (A 環、B 環又は  $R^A$  のいずれかは、請求の範囲第 1 項同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は請求の範囲第 1 項と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分が置換基群 A から選択される基で置換されていてもよい)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

5 .



(式中、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^9$ 、Y 及び  $R^A$  は請求の範囲第 1 項と同意義) が式：



- 10 (式中、Y 及び  $R^A$  は請求の範囲第 1 項と同意義； $Z^7$  は酸素原子、硫黄原子、 $-CH=CH-$  又は  $NH$ ) で示されるものである請求の範囲第 4 項記載の化合物 (A 環、B 環又は  $R^A$  のいずれかは、請求の範囲第 1 項同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は請求の範囲第 1 項と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分が置換基群 A から選択される基で置換されてい
- 15 てもよい)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

6. 置換基群 A から選択される基が、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルケニル、アルキニル、アルキル
- 20 スルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、

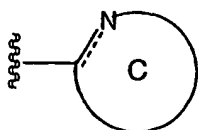
アジド、シアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモ  
イル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキ  
シ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置  
換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換さ  
5 れられていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換  
されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、  
置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオ  
キシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいア  
ラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていても  
10 よいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアル  
キル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテ  
ロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換され  
ていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスル  
ホニル又は置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルである請求の範囲  
15 第1項～第5項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上  
許容される塩又はそれらの溶媒和物。

7. 置換基群Aから選択される基が、ハロゲン、置換されていてもよいア  
ルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルケニル、置換され  
ていてもよいアミノ、シアノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されて  
20 いてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていても  
よいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル又は置換されていてもよ  
いアリールオキシアルキルである請求の範囲第6項記載の化合物、そのプロドラ  
ッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

8. 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R$   
25 <sup>1</sup> (式中、 $Z^1$ は単結合又はアルキレン； $Z^3$ は単結合； $Z^2$ は置換されていてもよ  
いアルキレン、アルケニレン、 $-S-$ 又は $-O-$ ； $R^1$ は置換されていてもよいア  
リール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロ

アルキル)で示される基である請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

9.  $R^A$ が式:

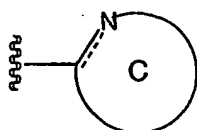


5 (式中、C環は請求の範囲第1項と同意義)で示される基である請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

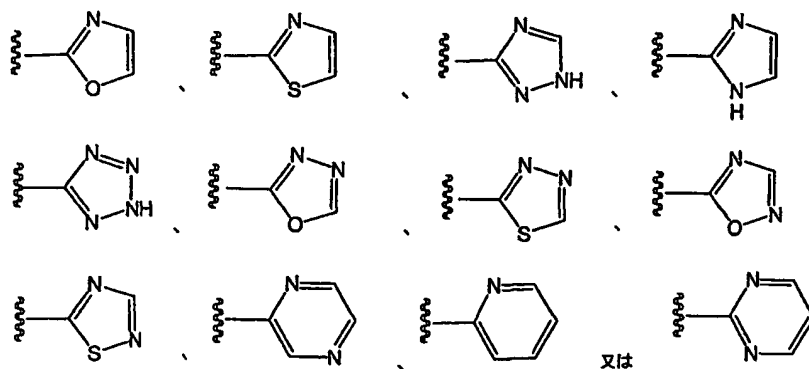
10 10. C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子である請求の範囲第9項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

15 11. C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子である請求の範囲第10項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

12. 式:



(式中、C環は請求の範囲第1項と同意義)で示される基が式:

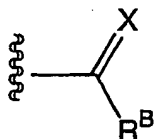


又は

で示される基である請求の範囲第9項記載の化合物（A環、B環又はC環のいずれかは、請求の範囲第1項同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義）で示される基で置換されており、残りの部分が置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

13. C環が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義）で示される基で置換された請求の範囲第9項～第12項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

14.  $R^A$ が式：



（式中、X及び $R^B$ は請求の範囲第1項と同意義）で示される基である請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の化合物（A環、B環又は $R^B$ のいずれかは、請求の範囲第1項同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義）で示される基で置換されており、残りの部分が置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

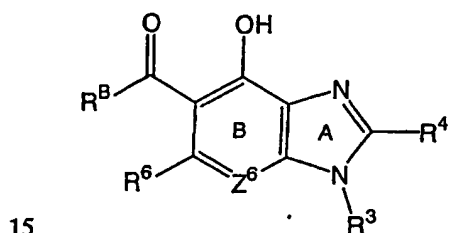
15. Xが酸素原子であり、 $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよい

いアリールである請求の範囲第 1 4 項記載の化合物 (A 環、B 環又は  $R^B$  のいずれかは、請求の範囲第 1 項同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は請求の範囲第 1 項と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分が置換基群 A から選択される基で置換されていてもよい)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

1 6.  $R^B$  が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は請求の範囲第 1 項と同意義) で示される基で置換された請求の範囲第 1 4 又は 1 5 項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

1 7. A 環又は B 環が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は請求の範囲第 1 項と同意義) で示される基で置換された請求の範囲第 1 項～第 1 6 項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

1 8. 式：



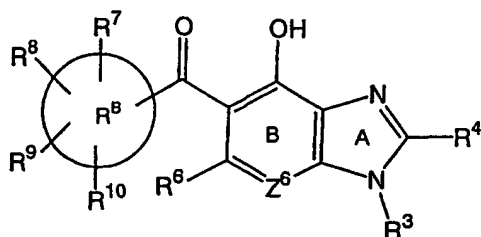
(式中、 $R^B$  は水素又は置換基群 A から選択される基であり、 $Z^6$  は  $=C(-R^5)-$  又は  $=N-$  であり、 $R^3 \sim R^6$  の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は請求の範囲第 1 項と同意義) で示される基であり、残りは、水素又は置換基群 A から選択される基である。) で示される請求の範囲第 1 項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

1 9.  $R^B$  がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ヘテロサイクル、ヘテロアリール又はアリールであり、 $Z^6$  が  $=C(-R^5)-$  であり、 $R^3 \sim R^6$  の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$

及び  $Z^3$  は単結合、 $Z^2$  は単結合、アルキレン又はアルケニレン、 $R^1$  は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド）で示される基であり、残りがハロゲンで置換されていてもよいアラルキル、水素、ハロゲン又はアルキルである請求の範囲第 1

5 8 項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20. 式：

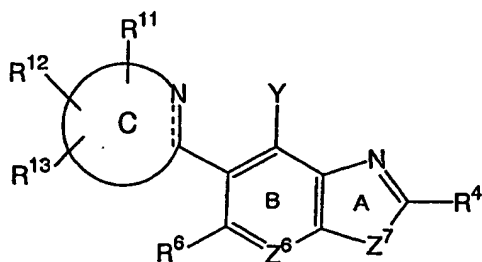


（式中、 $R^B$  は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロサイクルであり、 $Z^6$  は  $=C(-R^5)-$  又は  $=N-$  であり、 $R^3 \sim R^{10}$  の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は請求の範囲第 1 項と同意義）で示される基であり、残りは、水素又は置換基群 A から選択される基である。）で示される請求の範囲第 1 項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

21.  $R^B$  がヘテロアリールであり、 $Z^6$  が  $=C(-R^5)-$  であり、 $R^3 \sim R^{10}$  の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$  及び  $Z^3$  は単結合、 $Z^2$  はアルキレン、 $R^1$  は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、残りが水素、アルキル又はハロゲンである請求の範囲第 2

20 0 項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

22. 式：



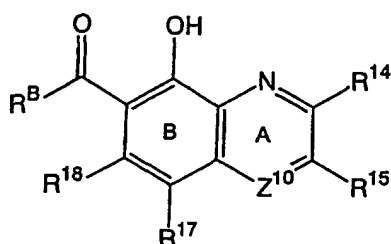
(式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、Yはヒドロキシ又はメルカプトであり、Z<sup>6</sup>は=C(−R<sup>5</sup>)−又は=N−であり、Z<sup>7</sup>は−N(−R<sup>3</sup>)−、−S−又は−O−であり、R<sup>3</sup>~R<sup>6</sup>及びR<sup>11</sup>~R<sup>13</sup>の少なくともいずれか一つは、式：  
 5 −Z<sup>1</sup>−Z<sup>2</sup>−Z<sup>3</sup>−R<sup>1</sup> (式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は請求の範囲第1項と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

23. C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、チ  
 10 アゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、イミダゾール-2-イル又はピリミジン-2-イルであり、Z<sup>6</sup>が=C(−R<sup>5</sup>)−又は=N−であり、Z<sup>7</sup>が−N(−R<sup>3</sup>)−、−S−又は−O−であり、R<sup>3</sup>~R<sup>6</sup>及びR<sup>11</sup>~R<sup>13</sup>の少なくともいずれか一つが式：−Z<sup>1</sup>−Z<sup>2</sup>−Z<sup>3</sup>−R<sup>1</sup> (式中、Z<sup>1</sup>は単結合又はアルキレン、Z<sup>2</sup>は単結合、アリールで置換されていてもよいアル  
 15 キレン、アルケニレン、−O−又は−NH−、Z<sup>3</sup>は単結合、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリール (置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド)、置換されていてもよいヘテロアリール (置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド) 又は置換されていてもよいシクロアルキル (置換基としては、アルキル、ハロゲン、  
 20 アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド) である)で示される基であり、残りが水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル (置換基としては、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいカルバモイル (置換基としてはアルキル)、アルケニルオキシ及び/

又はフタルイミド)、ハロゲンで置換されていてもよいアラルキル、ハロゲンで置換されていてもよいアリール、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アシルで置換されていてもよいアミノ又はアルキルチオである請求の範囲第22項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの

5 溶媒和物。

24. 式:



(式中、 $R^B$ は水素又は置換基群Aから選択される基であり、 $Z^{10}$ は $-C(-R^1)^6$  = 又は $-N=$ であり、 $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つは、式:  
 10  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義) で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。) で示される請求の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

25.  $R^{15}$ が式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$   
 15 は請求の範囲第1項と同意義) で示される基である請求の範囲第24項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

26.  $R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノである請求の範囲第24項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれ  
 20 らの溶媒和物。

27.  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、 $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つが式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール (置換基としては、アルキル、ハロゲン、ア



ルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド))で示される基であり、残りが水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アルコキシカルボニル及び／又はカルボキシ)、置換されていてもよいアルケニル(置換基としては、アルコキシカルボニル及び／又はカルボキシ)、アリール、ハロゲンで置換  
5 されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ又はホルミルである請求の範囲第24項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

28.  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アルコキシ及び／又は置換されていてもよいアミノ)、置換され  
10 ていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は置換されていてもよいアミノ(置換基としては、アルキル及び／又はアルコキシ)であり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノであり、 $R^{15}$ 及び  
 $R^{16}$ のいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、  
15  $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド))で示される基であり、他方が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $R^{17}$ が水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル(置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボ  
キシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ及び／又は置換されていてもよ  
20 いカルバモイル(置換基としては、アルキル及び／又はアルキレン))、置換されていてもよいアルケニル(置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル)、置換されていてもよいカルバモイル(置換基としては、アルキル、アルキレン、アルコキシアルキル、アラ  
ルキル、アリール及び／又はヘテロアリール)、アルコキシカルボニル、カルボ  
25 キシ、アルコキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はホルミルであり、 $R^{18}$ が水素、アルキル又はハロゲンである請求の範囲第24項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容さ

れる塩又はそれらの溶媒和物。

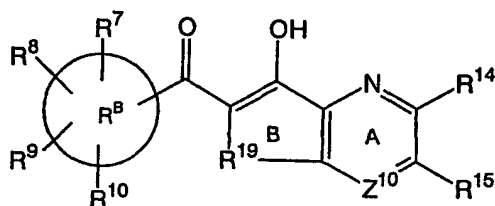
29.  $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシ及び／又は置換されていてもよいアミノ）、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は置換されていてもよいアミノ（置換基としては、アルキル及び／又はアルコキシ）であり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は置換されていてもよいアミノであり、 $R^{15}$ が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及び $R^{18}$ がそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル（置換基としては、アルキル及び／又はアルキレン））、置換されていてもよいアルケニル（置換基としては、アルコキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル）、置換されていてもよいカルバモイル（置換基としては、アルキル、アルキレン、アルコキシアルキル、アラルキル、アリール及び／又はヘテロアリール）、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシ、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はホルミルである請求の範囲第24項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

30.  $R^B$ がヒドロキシ又はアルコキシであり、 $R^{14}$ が水素、アルキル、ハロゲンであり、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ のいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール（置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド））で示される基であり、他方が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $R^{17}$ が水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル（置換基としては、アル

コキシカルボニル、カルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル)、  
置換されていてもよいアルケニル(置換基としては、アルコキシカルボニル、カ  
ルボキシ及び／又は置換されていてもよいカルバモイル)、置換されていてもよ  
いカルバモイル、シアノ又はホルミルであり、 $R^{18}$ が水素、アルキル又はハロゲ  
ンである請求の範囲第24項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上  
許容される塩又はそれらの溶媒和物。

31.  $R^{17}$ が置換されていてもよいカルバモイルである請求の範囲第24  
項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの  
溶媒和物。

10 32. 式:

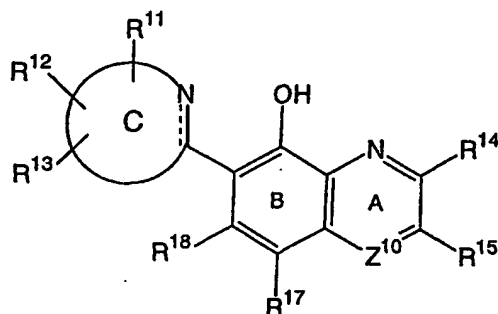


(式中、 $R^B$ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル  
又はヘテロサイクルであり、 $Z^{10}$ は $-C(-R^{16})=$ 又は $-N=$ であり、 $R^{19}$   
は $-O-$ 、 $-C(-R^{17})=C(-R^{18})-$ 又は $-CH(-R^{17})-CH(-$   
15  $R^{18})-$ であり、 $R^7 \sim R^{10}$ 及び $R^{14} \sim R^{18}$ の少なくともいずれか一つは、式:  
 $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同  
意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基であ  
る。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの  
製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20 33.  $R^B$ がヘテロアリールであり、 $R^7 \sim R^{10}$ 及び $R^{14} \sim R^{18}$ の少なく  
ともいずれか一つが式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、  
 $Z^2$ はアルキレン又は $-S-$ 、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール(置換基とし  
ては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び／又はアジド))で  
示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである請求の範囲第32

項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

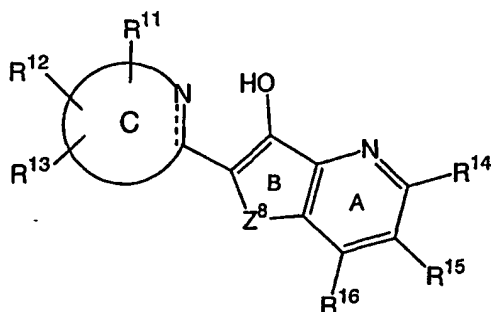
34. 式:



- 5 (式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、Z<sup>10</sup>は-C(-R<sup>16</sup>)=又は-N=であり、R<sup>11</sup>~R<sup>18</sup>の少なくともいずれか一つは、式：-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は請求の範囲第1項と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又は
- 10 それらの溶媒和物。

35. C環がピリミジン-2-イル、ピリジン-2-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、チアゾール-2-イル又はイミダゾール-2-イルであり、R<sup>11</sup>~R<sup>18</sup>の少なくともいずれか一つが式：-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>は単結合、Z<sup>2</sup>はアルキレン、R<sup>1</sup>は置換されていて
- 15 もよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド))で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである請求の範囲第34項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

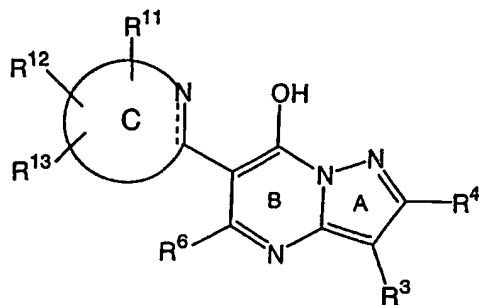
36. 式:



(式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、 $Z^8$ は $-O-$ 、 $-N(-R^{17})-$ 又は $-S-$ であり； $R^{11} \sim R^{17}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義) で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。) で示される請求の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

37. C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イル又は1,3,4-チアジアゾール-2-イルであり、 $Z^8$ が $-O-$ であり、 $R^{11} \sim R^{17}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール (置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド)) で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである請求の範囲第36項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

38. 式：

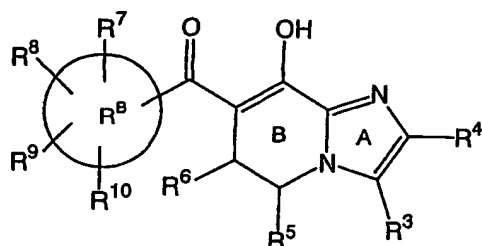


(式中、C環は含窒素芳香族複素環であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$

及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

39. C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イルであり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 及び $R^{11} \sim R^{13}$ の少なくともいずれか一つが式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合、 $Z^2$ はアルキレン、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール(置換基としては、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル及び/又はアジド))で示される基であり、残りが水素、ハロゲン又はアルキルである請求の範囲第38項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40. 式：



(式中、 $R^B$ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロサイクルであり、 $R^3 \sim R^{10}$ の少なくともいずれか一つは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義)で示される基であり、残りは、水素又は置換基群Aから選択される基である。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

41. 請求の範囲第1項～第40項のいずれかに項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

42. 酵素阻害剤である請求の範囲第41項記載の医薬組成物。

43. 核酸関連酵素阻害剤である請求の範囲第42項記載の医薬組成物。

44. HIVインテグラーゼ阻害剤である請求の範囲第43項記載の医薬組成物。
45. 抗HIV剤である請求の範囲第41項記載の医薬組成物。
46. エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である請求の
- 5 範囲第41項記載の医薬組成物。
47. 請求の範囲第44項記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる抗HIV用合剤。
48. 逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上昇させる活性を有する請求の範囲第44項記載の医薬組成物。
- 10 49. 請求の範囲第41項記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。
50. エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療用の医薬組成物を製造するための請求の範囲第1項～第40項のいずれかに記載の化合物の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01778

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/28, 48, 50, 235/10, 08, 417/04, 06, 403/04, 06, 413/04, 14, 471/04, 405/04, 06, 401/04, 06, 14, 491/04, 048, 487/04, 513/04, 495/04, 498/04, A61K31/4184, 427, 4245, 422, 433, 428, 437,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/28, 48, 50, 235/10, 08, 417/04, 06, 403/04, 06, 413/04, 14, 471/04, 405/04, 06, 401/04, 06, 14, 491/04, 048, 487/04, 513/04, 495/04, 498/04, A61K31/4184, 427, 4245, 422, 433, 428, 437,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98/45269 A1 (Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)), 15 October, 1998 (15.10.98), Full text & JP 2001-518890 A & FR 2761687 A & EP 975597 A1	1-8, 14-17, 24-31, 41-48, 50 9-13, 18-23, 32-40
X A	OUALI, Mohammed et al., Modeling of the Inhibition of Retroviral Integrases by Styrylquinoline Derivatives, J.Med.Chem., (2000), Vol.43, No.10, pages 1949 to 1957	1-8, 14-17, 24-31, 41-48, 50 9-13, 18-23, 32-40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* "A" Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
28 May, 2002 (28.05.02)

Date of mailing of the international search report  
11 June, 2002 (11.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01778

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZOUHIRI, Fatima et al., Structure-Activity Relationships and Binding Mode of Styrylquinolines as Potent Inhibitors of HIV-1 Integrase and Replication, J.Med.Chem., (2000), Vol.43, No.8, pages 1533 to 1540	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50
A		9-13,18-23, 32-40
X	MEKOUAR, Khalid et al., Styrylquinoline Derivatives: A New Class of Potent HIV-1 Integrase Inhibitors That Block HIV-1 Replication in CEM Cells, J.Med. Chem., (1998), Vol.41, No.15, pages 2846 to 2857	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50
A		9-13,18-23, 32-40
X	US 5681832 A (The United States of America as Represented by the Department of Health and Human Services), 28 October, 1997 (28.10.97), Full text & WO 96/25399 A1 & AU 9649855 A	1-8,14-16, 24-31,41-48, 50
A		9-13,17-23, 32-40
X	WO 98/11073 A1 (Pharmacia & Upjohn Co.), 19 March, 1998 (19.03.98), Full text & JP 2002-505660 A & EP 927164 A1 & US 6310211 B & AU 9741721 A	1-8,14-17, 24-31,41
X	JP 52-093790 A (Sumitomo Chemical Co.), 06 August, 1977 (06.08.77), Full text; particularly, examples (Family: none)	1-8,14-17, 24-31,41
X	JP 52-027794 A (Sumitomo Chemical Co.), 02 March, 1977 (02.03.77), Full text; particularly, examples (Family: none)	1-8,14-17, 24-31,41
X	US 4125611 A (Sumitomo Chemical Co.), 14 November, 1978 (14.11.78), Full text; particularly, examples & JP 52-068193 A & AU 7620018 A & FR 2332758 A & GB 1532866 A	1-8,14-17, 24-31,41
X	US 3992371 A (Sumitomo Chemical Co.), 16 November, 1976 (16.11.76), Full text; particularly, examples & JP 50-096594 A & DE 2461526 A & GB 1488173 A & FR 2255898 A	1-8,14-17, 24-31,41
X	US 3954733 A (Sumitomo Chemical Co.), 04 May, 1976 (04.05.76), Full text; particularly, examples & JP 49-082683 A & DE 2362279 A & GB 1446484 A & FR 2210385 A	1-8,14-17, 24-31,41

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01778

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAWORTH, I.S. et al., A prototype bioreductive DNA groove binding ligand, Anti-Cancer Drug Des., (1991), Vol.6, No.1, pages 59 to 70	1-13,17,22, 23,41
X	SHANKAR, M. Sadasiva et al., Synthesis of substituted 6-pyrazolo- and 6-isoxazolobenzoxazoles and their physiological activity, J.Indian Chem. Society, (1982), Vol.59, No.9, p.1104-6	1-13,17,22, 23,41
X	JP 05-027385 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 05 February, 1993 (05.02.93), Compounds II-(2), (4), (6), (7), (11), (14), (26) (Family: none)	1-8,14-19, 24-31
P,X	WO 02/30930 A2 (Merck & Co., Inc.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text (Family: none)	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50
P,X	WO 02/30426 A1 (Merck & Co., Inc.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text (Family: none)	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50
P,X	WO 02/30426 A1 (Merck & Co., Inc.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text & US 2002019397 A	1-8,14-17, 24-31,41
P,X	ZOUHIRI, Fatima et al., HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: incorporation of a masked diketo acid pharmacophore, Tetrahedron Letters, (2001), Vol.42, No.46, pages 8189 to 8192	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01778

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 49

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 49 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although the compounds as set forth in claim 1 in Markush form have a common characteristic of having an HIV integrase inhibitory activity, there had been publicly known compounds having the chemical structure common to these compounds as described in US Patent No. 5681832, International Application No. 98/11073 pamphlet, US Patent No. 4125611, etc. Thus, this chemical structure cannot be recognized as an important chemical constituent feature.

Such being the case, the groups of the inventions as set forth in claims 1 to 50 cannot be considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01778

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 4709, 506, 47, 4353,519, 498, 4188, 424, 429, 4375, 5025, 4985,  
5383, 542, A61P43/00, 31/12, 18

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 4709, 506, 47, 4353,519, 498, 4188, 424, 429, 4375, 5025, 4985,  
5383, 542, A61P43/00, 31/12, 18

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Claim 1 involves an extremely large number of compounds. However,  
only small part of the claimed compounds are exclusively supported by  
the description under the provision of Article 6 of the PCT and disclosed  
therein under the provision of Article 5 of the PCT.

Such being the case, this search was made exclusively on the part  
supported by the description and disclosed therein, namely, part of the  
compounds represented by the formula as set forth in claim 5, 18, 20,  
22 or 24.

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 49 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 49 は手術又は治療による人体の処置方法及び診断方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 にマーカッシュ形式で記載された化合物群は、HIVインテグラーゼ阻害活性という共通の性質を有するものと認められるものの、これらの化合物群に共通の化学構造を有する化合物は、米国特許第5681832号明細書や国際公開第98/11073号パンフレット、米国特許第4125611号明細書等に記載されるように公知のものであるから、当該化学構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。  
したがって、請求の範囲 1～50に係る発明群は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D215/28, 48, 50, 235/10, 08, 417/04, 06, 403/04, 06, 413/04, 14, 471/04, 405/04, 06, 401/04, 06, 14, 491/04, 048, 487/04, 513/04, 495/04, 498/04, A61K31/4184, 427, 4245, 422, 433, 428, 437, 4709, 506, 47, 4353, 519, 498, 4188, 424, 429, 4375, 5025, 4985, 5383, 542, A61P43/00, 31/12, 18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D215/28, 48, 50, 235/10, 08, 417/04, 06, 403/04, 06, 413/04, 14, 471/04, 405/04, 06, 401/04, 06, 14, 491/04, 048, 487/04, 513/04, 495/04, 498/04, A61K31/4184, 427, 4245, 422, 433, 428, 437, 4709, 506, 47, 4353, 519, 498, 4188, 424, 429, 4375, 5025, 4985, 5383, 542, A61P43/00, 31/12, 18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 98/45269 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)) 1998. 10. 15 全文 &JP 2001-518890 A &FR 2761687 A &EP 975597 A1	1-8, 14-17, 24 -31, 41-48, 50 9-13, 18-23, 32-40
X A	OUALI, Mohammed et al., Modeling of the Inhibition of Retroviral Integrases by Styrylquinoline Derivatives, J. Med. Chem., (2000), Vol. 43, No. 10, p. 1949-1957	1-8, 14-17, 24 -31, 41-48, 50 9-13, 18-23, 32-40

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 05. 02

国際調査報告の発送日

11.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子



4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	ZOUHIRI, Fatima et al., Structure-Activity Relationships and Binding Mode of Styrylquinolines as Potent Inhibitors of HIV-1 Integrase and Replication, J. Med. Chem., (2000), Vol. 43, No. 8, p. 1533-1540	1-8, 14-17, 24 -31, 41-48, 50 9-13, 18-23, 32-40
X A	MEKOUAR, Khalid et al., Styrylquinoline Derivatives: A New Class of Potent HIV-1 Integrase Inhibitors That Block HIV-1 Replication in CEM Cells, J. Med. Chem., (1998), Vol. 41, No. 15, p. 2846-2857	1-8, 14-17, 24 -31, 41-48, 50 9-13, 18-23, 32-40
X A	US 5681832 A (THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 1997. 10. 28 全文 &WO 96/25399 A1 &AU 9649855 A	1-8, 14-16, 24 -31, 41-48, 50 9-13, 17-23, 32-40
X	WO 98/11073 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 1998. 03. 19 全文 &JP 2002-505660 A &EP 927164 A1 &US 6310211 B &AU 9741721 A	1-8, 14-17, 24 -31, 41
X	JP 52-093790 A (住友化学工業株式会社) 1977. 08. 06 全文、特に実施例 (ファミリーなし)	1-8, 14-17, 24 -31, 41
X	JP 52-027794 A (住友化学工業株式会社) 1977. 03. 02 全文、特に実施例 (ファミリーなし)	1-8, 14-17, 24 -31, 41
X	US 4125611 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY) 1978. 11. 14 全文、特に実施例 &JP 52-068193 A &AU 7620018 A &FR 2332758 A &GB 1532866 A	1-8, 14-17, 24 -31, 41
X	US 3992371 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY) 1976. 11. 16 全文、特に実施例 &JP 50-096594 A &DE 2461526 A &GB 1488173 A &FR 2255898 A	1-8, 14-17, 24 -31, 41
X	US 3954733 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY) 1976. 05. 04 全文、特に実施例 &JP 49-082683 A &DE 2362279 A &GB 1446484 A &FR 2210385 A	1-8, 14-17, 24 -31, 41
X	HAWORTH, I. S. et al., A prototype bio-reductive DNA groove binding ligand, Anti-Cancer Drug Des., (1991), Vol. 6, No. 1, p. 59-70	1-13, 17, 22, 23, 41
X	SHANKAR, M. Sadasiva et al., Synthesis of substituted 6-pyrazolo- and 6-isoxazolobenzoxazoles and their physiological activity, J. Indian Chem. Society, (1982), Vol. 59, No. 9, p. 1104-6	1-13, 17, 22, 23, 41

## 《C欄の続き》

引用文献の カテゴリー	引用文献名	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 05-027385 A (富士フイルム株式会社) 1993. 02. 05 化合物II-(2), (4), (6), (7), (11), (14), (26) (ファミリーなし)	1-8, 14-19, 24-31
PX	WO 02/30930 A2 (MERCK & CO., INC) 2002. 04. 18 全文 (ファミリーなし)	1-8, 14-17, 24-31, 41-48, 50
PX	WO 02/30426 A1 (MERCK & CO., INC) 2002. 04. 18 全文 (ファミリーなし)	1-8, 14-17, 24-31, 41-48, 50
PX	WO 02/30426 A1 (MERCK & CO., INC) 2002. 04. 18 全文 &US 2002019397 A	1-8, 14-17, 24-31, 41
PX	ZOUHIRI, Fatima et al., HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: incorporation of a masked diketo acid pharmacophore, Tetrahedron Letters, (2001), Vol. 42, No. 46, p. 8189-8192	1-8, 14-17, 24-31, 41-48, 50

## 《調査の対象について》

請求の範囲1は非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味に置いて明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、請求の範囲5、18、20、22又は24に記載の式で表される化合物の一部について行った。